



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA STROJNÍHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF MECHANICAL ENGINEERING

ENERGETICKÝ ÚSTAV

ENERGY INSTITUTE

**USAZOVÁNÍ VDECHNUTÝCH ČÁSTIC V MODELU
DĚTSKÝCH PLIC**

DEPOSITION OF INHALED PARTICLES IN A MODEL OF CHILD LUNGS

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Jakub Čederle

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

doc. Ing. František Lízal, Ph.D.

BRNO 2021

Zadání bakalářské práce

Ústav: Energetický ústav
Student: **Jakub Čederle**
Studijní program: Strojírenství
Studijní obor: Základy strojního inženýrství
Vedoucí práce: **doc. Ing. František Lízal, Ph.D.**
Akademický rok: 2020/21

Ředitel ústavu Vám v souladu se zákonem č.111/1998 o vysokých školách a se Studijním a zkušebním řádem VUT v Brně určuje následující téma bakalářské práce:

Usazování vdechnutých částic v modelu dětských plic

Stručná charakteristika problematiky úkolu:

Student nejprve provede rešerši literatury na téma usazování inhalovaných částic v modelech dětských plic. Následně ve spolupráci s vedoucím připraví a provede měření celkové a regionální depozice částic v jednotlivých částech plic. Při práci bude využit unikátní simulátor dýchání.

Cíle bakalářské práce:

Provést rešerši literatury na téma usazování inhalovaných částic v modelech dětských plic.
Připravit měřicí trať a provést měření (v případě nepříznivé epidemiologické situace a nemožnosti přístupu do laboratoře využít starší naměřená data), zpracovat výsledky a vyhodnotit regionální depozici inhalovaných částic v jednotlivých částech plic.
Zhodnotit rozdíly v usazování částic u dospělých a u dětí.
Formulovat doporučení pro zvýšení účinnosti cílené dodávky léčiva do dětských plic.

Seznam doporučené literatury:

GOLSHAHI, L., M. L. NOGA AND W. H. FINLAY Deposition of inhaled micrometer-sized particles in oropharyngeal airway replicas of children at constant flow rates. Journal of Aerosol Science, 2012, 49, 21-31.

GOLSHAHI, L., M. L. NOGA, R. B. THOMPSON AND W. H. FINLAY In vitro deposition measurement of inhaled micrometer-sized particles in extrathoracic airways of children and adolescents during nose breathing. Journal of Aerosol Science, 2011, 42(7), 474-488.

RUZYCKI, C. A., L. GOLSHAHI, R. VEHRING AND W. H. FINLAY Comparison of in vitro deposition of pharmaceutical aerosols in an idealized child throat with in vivo deposition in the upper respiratory tract of children. Pharm Res, Jun 2014, 31(6), 1525-1535.

Termín odevzdání bakalářské práce je stanoven časovým plánem akademického roku 2020/21

V Brně, dne

L. S.

doc. Ing. Jiří Pospíšil, Ph.D.
ředitel ústavu

doc. Ing. Jaroslav Katolický, Ph.D.
děkan fakulty

ABSTRAKT

Táto práca podáva rešeršnú štúdiu o depozícii inhalovaných častíc v dýchacom trakte detí, ktorej výskum zväčša prebieha na realistických modeloch pľúc. V experimentálnej časti bol predstavený detský VUT model reprezentujúci dýchacie cesty 5-ročného dieťaťa, ktorý poslúžil na merania regionálnej depozície. Práca ďalej obsahuje základný prehľad o dýchacom systéme a poukazuje na anatomicko-fyziologické rozdiely medzi deťmi a dospelými v tejto oblasti. Taktiež sú tu popísané základné mechanizmy depozície a jej vplyv na aerosólovú liečbu.

KEÚČOVÉ SLOVÁ

Depozícia, *in vitro*, aerosól, dýchacie cesty detí, realistický model detských pľúc

ABSTRACT

This thesis presents a summary of research of deposition of inhaled particles in children's respiratory system which was mainly conducted on realistic model of children's lungs. Experimental part introduces BUT model representing airways of 5-years-old child which served for measurements of regional deposition. Bachelor's thesis furthermore sums up basic knowledge of respiratory system and points out anatomical and physiological differences between children and adults in given field. There are described basic deposition mechanisms and their impact on aerosol therapy as well.

KEYWORDS

Deposition, *in vitro*, aerosol, children airways, realistic model of child lungs

BIBLIOGRAFICKÁ CITÁCIA

ČEDERLE, Jakub. *Usadzování vdechnutých částic v modelu dětských plic*. Brno, 2021. Dostupné také z: <https://www.vutbr.cz/studenti/zav-prace/detail/132322>. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta strojního inženýrství, Energetický ústav. Vedoucí práce František Lízal.

PREHLÁSENIE

Prehlasujem, že som bakalársku prácu na téma Usadzování vdechnutých částic v modelu dětských plic vypracoval samostatne pod vedením doc. Ing. Františka Lízala, Ph.D. a s použitím odbornej literatúry a prameňov, uvedených v zozname, ktorý tvorí prílohu tejto práce.

V Brne dňa 21. mája 2021

Jakub Čederle

POĎAKOVANIE

Týmto by som sa chcel poďakovať vedúcemu práce doc. Ing. Františkovi Lízalovi, Ph.D. za jeho čas, ochotnú spoluprácu a cenné rady a pripomienky týkajúce sa spracovania bakalárskej práce.

Obsah

Úvod	11
1 Anatomia a fyziologie dýchacího systému	12
1.1 Rozdíly mezi dospělými a dětskými dýchacími cestami	13
2 Depozice inhalovaných částic	15
3 Modely dětských plic	18
3.1 Phalen a kol. (1989)	18
3.2 D.L. Swift a kol. (1991)	20
3.2.1 Neskorší model	20
3.3 Cheng a kol. (1995)	21
3.4 H.M. Janssens a kol. (2001)	22
3.5 Shawna Smith a kol. (2001)	23
3.6 Minocchieri a kol. (2008)	24
3.7 University of Alberta	26
3.7.1 Storey-Bishoff a kol. (2008)	26
3.7.2 L. Golshahi (2010)	27
3.7.3 L. Golshahi a kol. (2011)	29
3.7.4 L. Golshahi a kol. (2012)	30
3.7.5 L. Golshahi a M.H. Finlay (2012)	32
3.7.6 L. Golshahi a kol. (2013)	33
3.7.7 E. Javaheri a kol. (2013)	34
3.7.8 Borojeni a kol. (2014)	36
3.7.9 Israel Amirav a kol. (2015)	38
3.7.10 Borojeni a kol. (2015)	40
3.7.11 Borojeni a kol. (2015)	42
3.7.12 Scott Tavernini a kol. (2017)	44
3.7.13 Tavernini a kol. (2018)	45
3.8 Zhodnotenie predstavených modelov	47
4 Praktická část – dětský VUT model	52
4.1 Realistický model dětských plic	52
4.2 Popis merania	53
4.3 Určení depozice	55
4.4 Vyhodnotenie dosiahnutých výsledkov	58
Diskusia	59

Záver	61
Zoznam použitých zdrojov	62
Zoznam obrázkov.....	69
Zoznam tabuliek.....	71

Úvod

Dýchanie je fyziologický proces nevyhnutný pre život človeka. Hlavným orgánom dýchacej sústavy sú pľúca, ktoré sa priamo podieľajú na výmene látok získaných z okolia a krvným obehom. Vdychovaný vzduch však obsahuje množstvo rôznych častíc, napríklad produktov spaľovania, ale aj prachu a iných ďalších, ktoré môžu mať vplyv na zdravotný stav človeka. Pochopenie správania sa týchto častíc a ich depozície v dýchacom trakte človeka je teda nevyhnutné z dôvodu predídenia rade respiračných ochorení. Výskum transportu častíc je taktiež dôležitý aj z hľadiska zefektívnenia aerosólovej liečby.

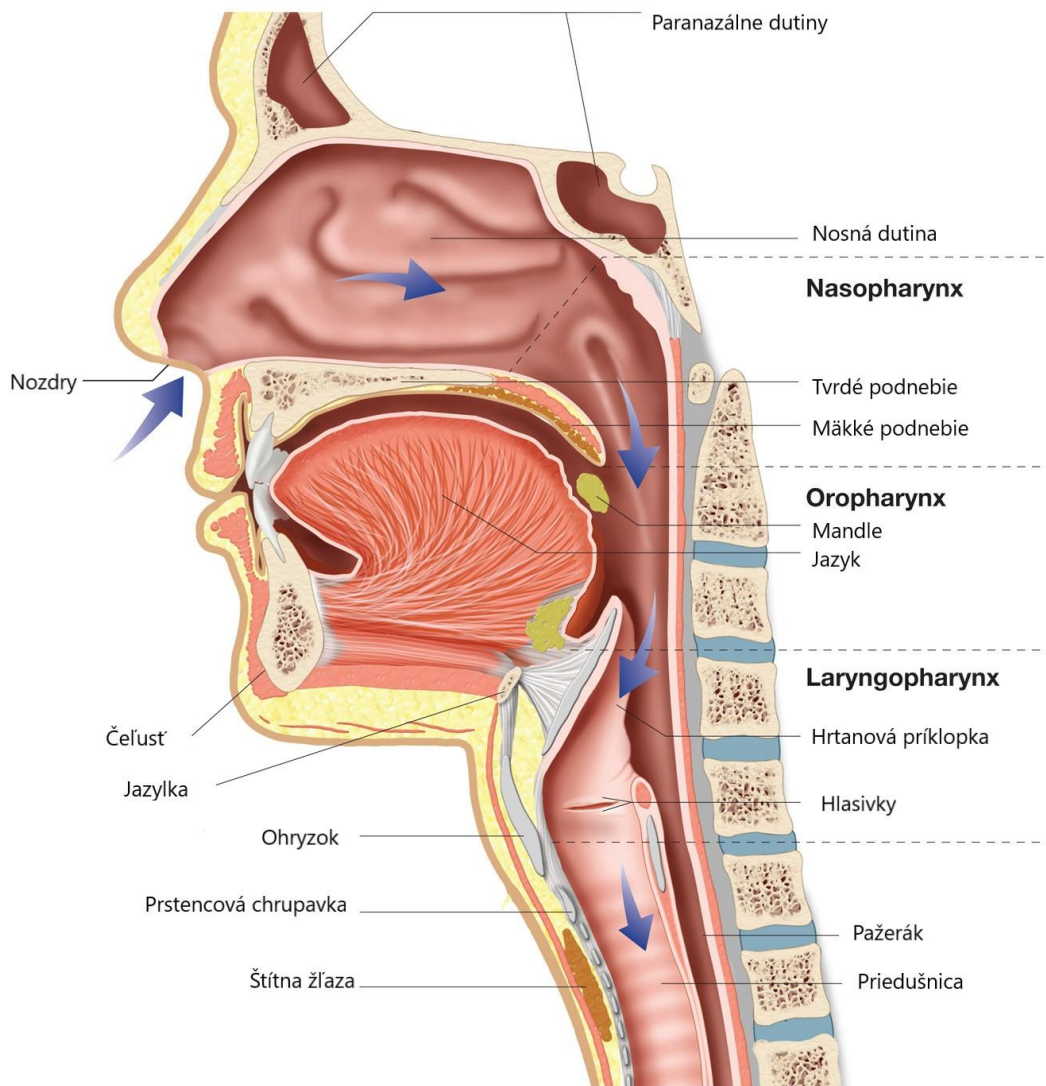
Na depozíciu naprieč dýchacím traktom má vplyv niekoľko mechanizmov, pričom ich jednotlivá dominancia závisí najmä od veľkosti vdychovaných častíc. Pre porozumenie daného problému bolo uskutočnených niekoľko rád meraní. Tie boli robené buď *in vivo* (merania na dobrovoľníkoch), *in vitro* (za využitia modelov) alebo neskôr po zdokonalení výpočtovej techniky *in silico*. Práve využitie modelov sa ukázalo byť vhodným nástrojom na výskum depozície, nakoľko došlo k zhodám dát získaných pri *in vitro* a *in vivo* meraniach u dospelých. Medzi ich výhody patrí najmä možnosť opakovateľnosti meraní, cena, ale taktiež nenarúšajú etické normy.

Nakoľko však počas vývinu dochádza k zmenám týkajúcich sa dýchacieho traktu, modely používané pre dospelých ľudí nie sú schopné popísať správanie depozície pre detskú populáciu ani pri upravení vstupných parametrov. Taktiež bolo preukázané, že nie je postačujúce ani zmenšenie modelov vhodným škálovaním a boli teda vytvárané nové jedinečné modely detí. (Amirav and Newhouse 2012; Di Cicco et al. 2021) Tie sú pre výskum u detskej populácie nevyhnutné, pretože merania *in vivo* sú v rozpore s etickými normami. Ich postupnému vývoju sa v prevažnej miere venuje rešeršná časť práce. V experimentálnej práci bol predstavený jedinečný detský VUT model pľúc 5-ročného dieťaťa, na ktorom bol demonštrovaný transport častíc a ich regionálna depozícia. Na základe rešeršnej, ako aj experimentálnej časti práce, boli predstavené rozdiely v depozícii medzi deťmi a dospelými ľuďmi, a taktiež boli navrhnuté odporúčenia pre potenciálne zefektívnenie pľúcnej dávky pri aerosólovej liečbe.

1 Anatómia a fyziológia dýchacieho systému

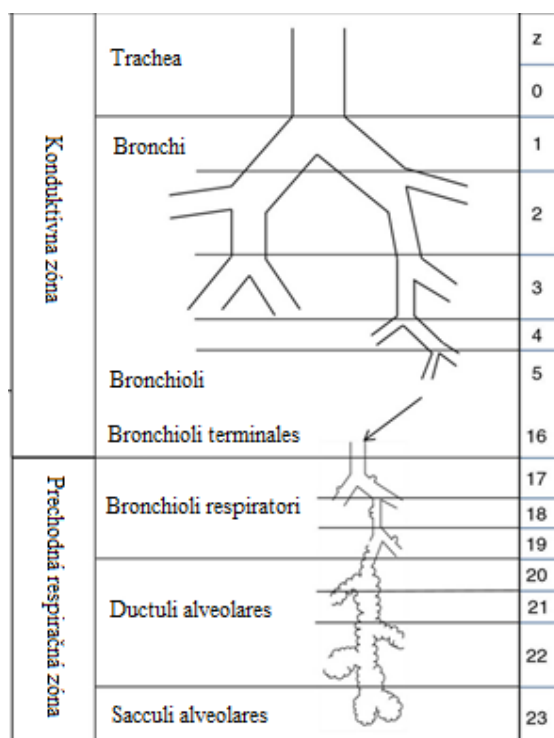
Dýchanie je súbor procesov podieľajúcich sa na výmene dýchacích a krvných plynov, pričom ide o cyklické procesy vdychu a výdychu, pri ktorých sa vzduch z atmosféry dostáva do alveol a následne ochudobnený o kyslík a obohatený o oxid uhličitý prechádza naspäť do atmosféry. Zdravý človek sa nadýchne v priemere okolo 12-15-krát za minútu, pri objemoch 6-8 l/min. U detí je to 30-60 nádychov za minútu, pričom s vekom sa dychová frekvencia znižuje a okolo dvanásteho roku života je približne 12-20 nádychov za minútu.

Dýchaciu sústavu môžeme rozdeliť na horné a dolné dýchacie cesty. V horných dýchacích cestách vzduch vstupuje do tela cez nosnú dutinu (*cavum nasi*), respektíve cez ústnu dutinu (*cavitas oris*), kde dochádza k jeho zvlhčeniu a taktiež k ohriatiu. Následne pokračuje cez nosohltan (*nasopharynx*), ústnu časť hltanu (*oropharynx*), až k hrtanu (*larynx*). Ten môžeme považovať ako hranicu medzi hornými a dolnými dýchacími cestami. Detail horných dýchacích ciest je bližšie zobrazený na obr. 1.



Obrázok 1: Horné dýchacie cesty. Upravené z: (General Biology 2012)

Dolné dýchacie cesty sa začínajú priedušnicou (*trachea*), ktorá sa ďalej vetví na priedušky (*bronchi*)-dve hlavné, päť sekundárnych a osemnásť terciárnych, pričom tie sa dichotomicky rozvetvujú, t.j. z každej materskej vetvy vznikajú dve dcérske vetvy. Takto sa ďalej delia na priedušničky (*bronchioli*), ktoré zásobujú vzduchom pľúcne lalôčky. Ďalším vetvením priedušničiek vznikajú menšie priedušničky (*bronchioli terminales*), ktoré už nemajú hlienové žliazky v sliznici a chrupavkovú výstuž, a vetvia sa ďalej na vetvičky s priemerom do 0,3 mm (*bronchioli respiratori*). Tie vyúsťujú do mechúrikovitých kanálikov (*ductuli alveolares*), mechúrikovitých vrecúšok (*sacculi alveolares*) až do pľúcnych mechúrikov (*alveoli pulmonis*). Dané delenie od trachey až po alveoly sa skladá z 23 generácií, viď obr. 2. Prvých 16 generácií vetvenia končiacich terminálnymi bronchiolami tvorí konduktívnu zónu dýchacích ciest, ktoré zabezpečujú transport vzduchu a zvyšné tvoria prechodnú respiračnú zónu, v ktorej prebieha výmena dýchacích plynov. Spomínané vetvenie zväčšuje prierez dýchacích ciest z $2,5 \text{ cm}^2$ v oblasti priedušnice až po približne 11800 cm^2 v súčte alveolárnej oblasti.



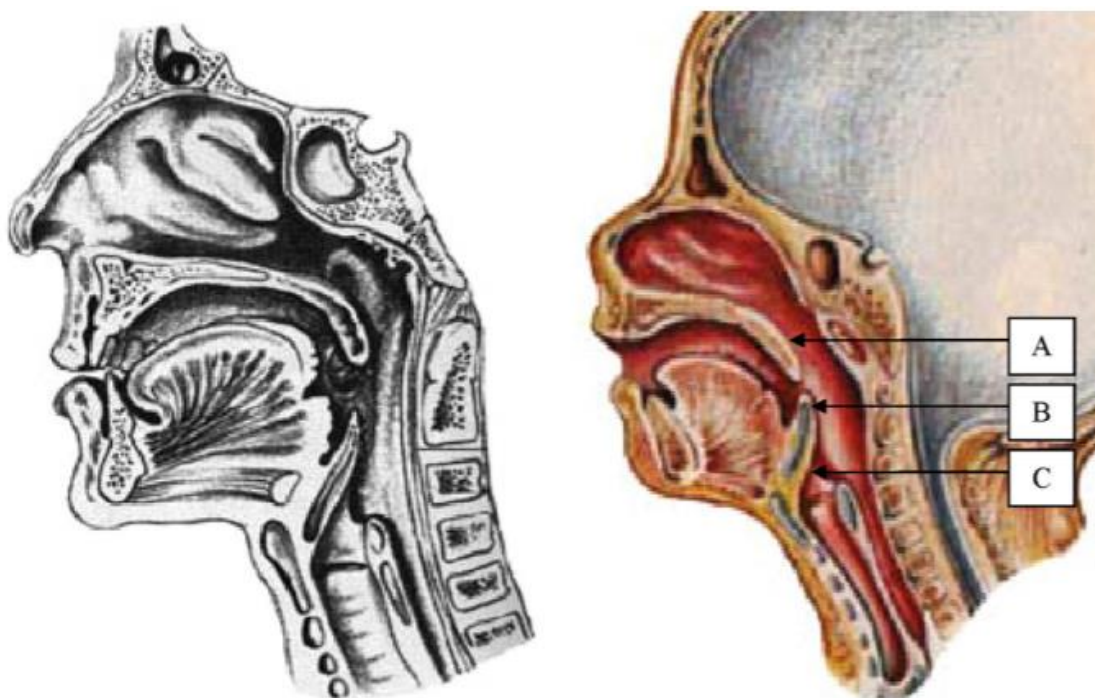
Výmena plynov prebieha difúziou cez kapiláry v alveolárnom epiteli. Difúzia je pomalý a z energetického hľadiska pasívny proces, a teda pre prenos dostatočného množstva plynu si vyžaduje aj patrične veľkú difúznú plochu. V pľúcach sa nachádza 300 - 400 miliónov alveol s priemerom okolo 0,25mm a celkovou plochou vnútorného povrchu 80 mm^2 , pričom plocha alveolo-kapilárnej membrány, ktorá zabezpečuje výmenu je 70 m^2 . (Javorka 2009)

Obrázok 2: Generačné vetvenie dýchacích ciest. Upravené z (Weibel 1963)

1.1 Rozdiely medzi dospelými a detskými dýchacími cestami

Pri otázke respiračného traktu deti nemožno považovať za zmenšené verzie dospelých. (Di Cicco, Kantar, Masini, Nuzzi, Ragazzo and Peroni 2021) Kojenecké a ranné detské obdobie sa nesie v znamení výrazných zmien týkajúcich sa rozmerov dýchacích ciest. Podľa výskumu (Xi et al. 2014) rozmery nosnej dutiny v priebehu prvých piatich rokov života rapídne narastú, pričom objem medzi nozdrami a hrtanom narastie na 40,3 % hodnoty dospelých. Kruhovitý prierez nozdier sa s pribúdajúcim vekom viac preťahuje do oválneho tvaru. Oblasť nosných mušlí je u detí nie celkom vyvinutá a teda je značne jednoduchšia. Detský hltan je kratší a má menší prierez. Veľmi významná je pozícia hrtanu, ktorý je situovaný značne vyššie pri koreni jazyka. V transverzálnom reze sa kónicky zužuje k hlasivkám a v predozadnom reze má

cylindrický tvar. Najužšie miesto je práve v podhlasivkovej oblasti. Hrtanová príklopka je užšia, relatívne poddajná a je situovaná bližšie k podnebiu. (Di Cicco, Kantar, Masini, Nuzzi, Ragazzo and Peroni 2021) Taktiež nosohltanový uhol nie je taký drastický ako u dospelých (Amirav et al. 2015). Ďalej, tkanivo nadhlasivkovej oblasti a hltanu je menej pevné a tým pádom náchylnejšie na obštrukciu dýchacích ciest v dôsledku opuchov, nadmernej sekrécie a spazmov hladkého svalstva, viď *obr. 3*. (Amirav and Newhouse 2012) Trachea je v porovnaní s dospelými kratšia a užšia, poddajná a je ohnutá posteriorálne. Tieto rozdiely môžu byť pravdepodobne dôvodom, prečo kojenci dýchajú prevažne nosom, približne do 18. mesiaca, a vykazujú problémy týkajúce sa dopravenia liečebných aerosólov do dolných dýchacích ciest. (Amirav and Newhouse 2012; Becquemin et al. 1991)



Obrázok 3: Porovnanie horných dýchacích ciest dospelého človeka (vľavo) a dieťaťa (vpravo): A) hltan a nadhlasivková oblasť; B) hrtanová príklopka; C) hrtan; Zdroj: (Amirav and Newhouse 2012)

V priebehu prvého a druhého roku života dochádza k výraznému nárastu počtu alveol, trvajúceho zhruba do 8. roku života, kedy z 20 – 70 miliónov vzrastú na počet 300 až 500 miliónov, a teda hodnoty dospelého človeka. (Hislop et al. 1972b)

Rozdiely medzi deťmi a dospelými nie sú iba anatomického charakteru, ale aj fyziologického. Od narodenia až do obdobia školského veku sa deti vyznačujú dvakrát väčšou spotrebou kyslíka oproti dospelým v kľudnom režime ($7 - 9$ voči $3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). (Belanger and Kossick 2015) Deti majú zväčša stabilný dychový objem, a teda v dôsledku zabezpečenia dostatočného množstva kyslíku je pre nich typická vyššia dychová frekvencia. (Rusconi et al. 1994) Dychový objem detí je približne 15 ml, zatiaľ čo u dospelých je približne 500 ml, pričom minútová ventilácia, teda množstvo nádychnutého objemu za minútu, má pre deti hodnoty asi 500 ml/min a pre dospelých asi 6 l/min. (Hislop et al. 1972a) Rozdiel je taktiež v reziduálnom objeme, ktorý je u novorodencov asi 80 ml a u dospelých 3000 ml. (Merkus et al. 1996) Ďalej, pľúca kojencov vykazujú vyšší odpor ako tie dospelých, a taktiež je pravdepodobné, že ak častice preniknú cez horné dýchacie cesty, tak majú väčšiu šancu dosiahnuť periférnych dýchacích ciest, nakoľko potrebujú prejsť kratšiu vzdialenosť v porovnaní s dospelými. Pre deti je tiež typická nižšia rýchlosť nádychového prietoku. (Amirav and Newhouse 2012)

2 Depozícia inhalovaných častíc

Depozícia, alebo inými slovami aj usadzovanie, inhalovaných častíc, najmä liečebných aerosólov je predmetom záujmu pracovníkov farmaceutických oblastí, nakoľko záujem o lepšiu kontrolu nad dopravou liečiva do správnej časti bronchiálneho stromu je stále aktuálnym problémom a nie dostatočne prebádaným. Dýchací systém je z anatomickeho hľadiska predurčený častice skorej zachytávať, pre potreby dostať do pľúc vzduch v čo najčistejšej forme. Filtračný proces zabezpečujú najmä nosné chĺpky, nosové dutiny, hlasivky a riasinkovité bunky bronchiálneho epitelu. Pri liečbe sa paradoxne často vyžaduje usadenie liečiva až v oblasti alveol. Samotná depozícia je pri prechode dýchacím traktom značne ovplyvnená viacerými faktormi, nielen veľkosťou a tvarom častíc, ich hustotou a povrchovými vlastnosťami, ale taktiež tu hrajú významnú úlohu dýchacie podmienky, geometria dýchacích ciest, vlhkosť a mukociliárny klírens, teda obranný samočistiaci mechanizmus pľúc. (Amirav and Newhouse 2012; Tena and Clara 2012) Veľkosť a tvar častíc, ako bolo uvedené, majú významný vplyv na depozíciu a preto sa v praxi používa niekoľko pojmov, ktorými sú popísané. Aerodynamický priemer častice (d_{aer}) je definovaný ako priemer sférickej častice s hustotou 1000 kg/m^3 , ktorá má rovnakú sedimentačnú rýchlosť ako samotná častica. Ďalším parametrom je MMAD, čo je hmotnostný medián aerodynamických priemerov (Mass Median Aerodynamic Diameter) a označuje priemer častice, pre ktorú platí že 50 % daného súboru častíc má od nej väčšiu a 50 % menšiu hmotnosť. Počtový medián aerodynamických priemerov (Count Median Aerodynamic Diameter), ďalej CMAD, je medián vážený počtom častíc, a teda aerodynamický priemer častice ležiaci v strede početnej distribúcie častíc, to znamená, že počet častíc s väčším priemerom ako daný rozmer je rovnaký ako počet častíc s menším priemerom. (Tena and Clara 2012)

Depozícia je úzko spojená s piatimi mechanizmami podieľajúcimi sa na usadzovaní častíc naprieč dýchacím traktom:

1. Zachytávanie (intercepcia),
2. Impakcia v dôsledku pôsobenia zotrvačných síl,
3. Difúzia (Brownov pohyb),
4. Gravitačné usadzovanie (sedimentácia),
5. Elektrostatická precipitácia.

Na inhalované častice pôsobia komplexne všetky tieto mechanizmy, pričom určité množstvo častíc sa neusadí a dostáva sa von z dýchacích ciest pri výdychu. Medzi spomenutými mechanizmami sú dominantnými zotrvačnosť, sedimentácia a difúzia. Ďalšie dva sa prejavujú iba v konkrétnych prípadoch. (Hinds 1999) Pre zachytávanie platí, že jeho vplyv zohráva významnú úlohu v prípade inhalácie vlákien, ktoré sa vďaka ich predĺženému tvaru usadia priamo pri kontakte so stenou dýchacích ciest. Elektrostatická precipitácia je jav súvisiaci s elektrostatickými silami, ktorý môže nastať aj napriek tomu, že pľúca nemusia mať vlastný náboj. Po priblížení vodivej častice ku stene dochádza k preskupeniu náboja a teda častica má opačný náboj ako stena. Vznik zrkadlového napätia implikuje vznik príťažlivej sily, a tá môže spôsobiť depozíciu. (Lízal 2010)

V horných dýchacích cestách je najvplyvnejší zotrvačný mechanizmus. Tu majú častice vysoké rýchlosti a dochádza k prudkým zmenám smeru prúdu. Tento jav je významný pre častice s veľkou hybnosťou a rozmermi väčšími ako $3 \mu\text{m}$, nakoľko tie nie sú schopné

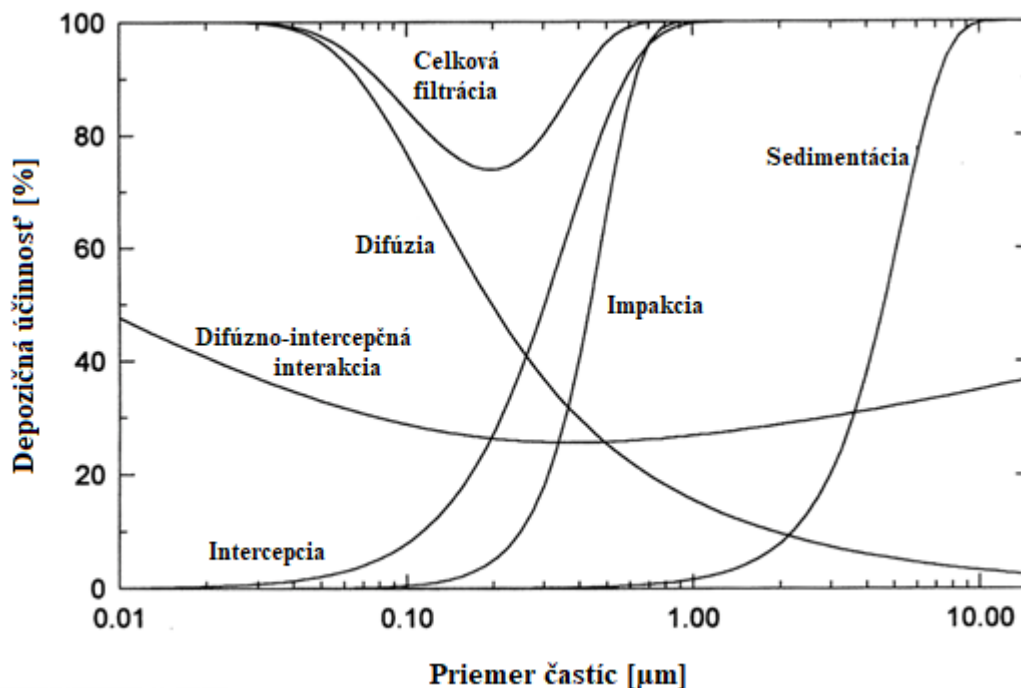
sledovat tieto zmeny smeru prúdu a zotrvačnosťou pokračujú v pôvodnom smere a následne dochádza k zrážke so stenou dýchacích ciest. Prejavuje sa vznikom depozičných ohnísk v oblasti bifurkácií. (Everard 2003; Tena and Clara 2012) Pre vhodné popísanie depozície zapríčinennej zotrvačnými účinkami je ako hlavný parameter použité Stokesovo číslo (Stk):

$$Stk = \frac{\rho d_{aer}^2 U}{18\mu D} \quad (1)$$

kde d_{aer} (μm) je aerodynamický priemer, U (m/s) je rýchlosť vzduchu, μ (Pa·s) je dynamická viskozita vzduchu a D (m) je priemer trubice. Stokesovo číslo teda vyjadruje pomer brzdnéj dráhy častice v toku k charakteristickej dĺžke geometrie, pričom platí, že s jeho vyššou hodnotou narastá aj pravdepodobnosť depozície. (Swift 1981)

V oblastiach, kde namiesto zotrvačných síl začne prevládať sila gravitačná, sa hlavným dôvodom depozície stáva sedimentácia. K tej dochádza najmä v posledných piatich generáciách bronchiol a v alveolárnej oblasti, kde je rýchlosť prúdu vzduchu nižšia, a teda je vyšší čas pobytu častíc v danej oblasti. Sedimentácia je typická hlavne pre častice s d_{aer} v rozsahu veľkostí 1 – 5 μm . (Tena and Clara 2012)

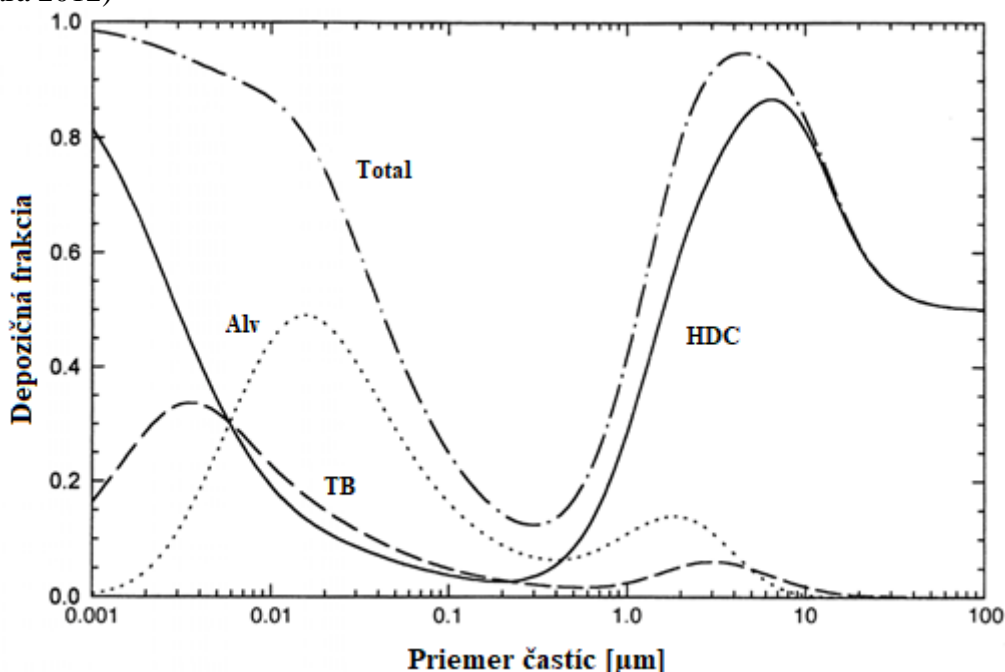
U častíc s MMAD menším ako 0,5 μm sa začína na depozícii podieľať difúzia, pričom je výlučne významná pre častice menšie ako 0,1 μm . Tento mechanizmus je prevádzaný neusporiadaným Brownovským pohybom a je typický pre alveolárnu oblasť, nakoľko rýchlosť častíc je skoro nulová. (Tena and Clara 2012) Pre lepšiu predstavu o dominancii jednotlivých depozičných mechanizmov v závislosti od veľkostí častíc je priložený graf na obr. 4.



Obrázok 4: Grafická závislosť účinnosti filtračných mechanizmov na veľkosti častíc. Upravené zo zdroja: (Hinds 1999)

Pre širšiu verejnosť sa zvyknú uvádzať rôzne zovšeobecnenia týkajúce sa depozície. Treba však podotknúť, že tieto tvrdenia sú skorej ilustratívne, nakoľko depozícia je rozsiahly problém, závisiaci na značnom počte vstupných parametrov. Ak by však boli uvážené akési všeobecné

parametre a ideálne sférické častice, šlo by pre účely priblíženia tvrdiť, že častice s MMAD väčším ako $10\text{ }\mu\text{m}$ sa usadia v horných dýchacích cestách, ďalej v rozmedzí $5 - 10\text{ }\mu\text{m}$ v centrálnych dýchacích cestách a častice o rozmeroch $0,5 - 5\text{ }\mu\text{m}$, taktiež nazývané aj Fine Particle Fraction (FPF), dosahujú oblasti spodných dýchacích ciest a alveol, a preto sú často vhodnou voľbou pre podanie liečiva. V neposlednom rade častice s rozmermi $0,1 - 1\text{ }\mu\text{m}$ sa takmer nepodieľajú na celkovej depozícii a z pľúc a dýchacích ciest sú vynesené spolu s výdychom. Pre lepšie pochopenie je uvedená grafická závislosť na obr. 5. (Heyder 1993; Tena and Clara 2012)



Obrázok 5: Grafická závislosť zobrazujúca podiel depozície pre rôzne časti dýchacieho traktu v závislosti na rozmeroch častíc. Plná čiara, označená ako HDC predstavuje oblasť horných dýchacích ciest (nasopharynx, oropharynx, larynx), čiarkovaná krivka označená TB predstavuje depozíciu v tracheobronchiálnom strome, bodkovaná krivka označená Alv predstavuje alveolárnu oblasť a krivka Total pripadá k celkovej depozícii. Upravené z: (Hinds 1999)

Rýchlosť vdychovaného vzduchu je závislá najmä na dychovom objeme a dychovej frekvencii. V prvých 4 generáciách dýchacích ciest depozícia rastie so zvyšujúcim sa nádychovým prietokom bez závislosti na veľkosti častíc a naopak v posledných generáciách je závislosť nepriamo úmerná. To súvisí so skracujúcou sa dobou zdržania častíc v cestách, čo ovplyvňuje účinky sedimentácie a Brownovho pohybu. (Tena and Clara 2012)

Vplyv vlhkosti v ohľade depozície sa preukázal byť zaujímavým parametrom a to z dôvodu využitia hygrokopických vlastností aerosólu. Ide o schopnosť meniť rozmer častíc prijatím alebo odovzdaním vlhkosti v závislosti od okolia. (Lange and Finlay 2000) Tento vplyv je zanedbateľný pre častice s MMAD menším ako $0,1\text{ }\mu\text{m}$ a naberá význam u častíc s MMAD väčším ako $0,5\text{ }\mu\text{m}$. Využitie daných veľkostných zmien by mohlo mať za následok zníženia depozičných strát v oblasti horných dýchacích ciest, nakoľko by mohli byť pri inhalácii vyžité menšie častice, ktoré by sa následne v dôsledku vlhkosti zväčšili. (Tena and Clara 2012)

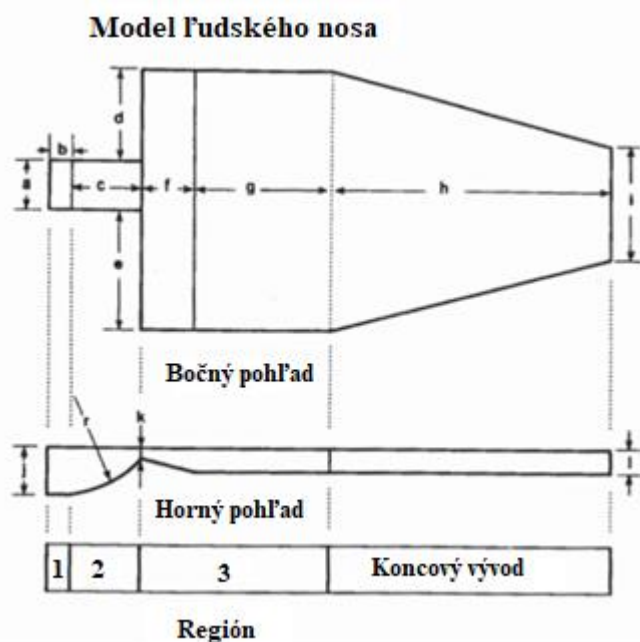
3 Modely dětských plic

Pre pochopenie správania sa inhalovaných častíc v dýchacom trakte, sa ako vhodný nástroj preukázali byť modely pľúc. Ich validácia je taktiež veľmi potrebná z hľadiska odhadnutia rizika súvisiaceho s inhaláciou kontaminantov obsiahnutých vo vzduchu, nakoľko pre vhodné stanovenie hrozieb s nimi súvisiacimi, je potrebné získať informácie o veľkosti dávok dopravených do rôznych regiónov dýchacieho traktu. (Phalen et al. 1989) Výhodou daných modelov je umožnenie opakovateľnosti meraní v závislosti rôznych vstupných parametrov a nie je potrebná prítomnosť živého subjektu. Práve vstupnými parametrami by mali byť informácie vhodne popisujúce anatómiu subjektu, prietok vzduchu a charakteristické vlastnosti aerosólov. (Phalen, Oldham and Mautz 1989) Prvé modely boli zostrojené na základe morfológie dospelého človeka. Výskum však bolo potrebné rozšíriť aj na oblasť detského pacienta, nakoľko bolo štúdiami dokázané, že dýchanie detí a dospelých sa líšia. (Amirav and Newhouse 2012; Di Cicco, Kantar, Masini, Nuzzi, Ragazzo and Peroni 2021) Napríklad deti pri inhalácii dýchajú primárne skrze nos, kdežto u dospelých je dominantné dýchanie ústami. (Chua et al. 1994) Vo väčšine depozičných štúdií sa tiež uvádza, že dospelí pri inhalácii vytvárajú pomalé hlboké nádychy, kdežto pre deti je typické normálne, cyklicky premenné dýchanie (tidal breathing). Ďalej taktiež nemožno opomenúť anatomické zmeny geometrie. (Bosma 1986) Všetky tieto spomínané fakty boli podnetom pre postupné formovanie výskumných tímov, ktoré sa týmto problémom začali zaoberať.

3.1 Phalen a kol. (1989)

Prvá zmienka týkajúca sa detských modelov sa objavila v roku 1989 v štúdiu popísanej profesorom Phalenom. Táto práca sa odvolávala na predošlé štúdie, ktoré využívali dva výpočtové modely pre určovanie nosnej depozície u dospelých. Prvý z nich pracoval so zotrvačným parametrom, ktorý v sebe zahŕňal vplyv d_{aer} a prietoku, ako hlavnou funkciou výpočtu, pričom druhý meral na základe tlakových strát a d_{aer} . Dané dva výpočtové modely boli Phalenom testované za využitia dvoch idealizovaných modelov nosnej dutiny, kde jeden reprezentoval dieťa a druhý dospelého človeka. (Phalen, Oldham and Mautz 1989)

Pred výskumom vychádzali Phalen a kol. z predošlých poznatkov, ktoré preukázali, že so zvyšujúcimi sa veľkosťami častíc, prietokmi a tlakovými stratami, rastie aj nosná depozícia, avšak tieto štúdie boli skúmané na dospelých, nie na deťoch. (Phalen, Oldham and Mautz 1989; Yu et al. 1981) Taktiež existovali dáta ktoré predikovali miesta s najväčšou nosnou depozíciou tesne za oblasťou minimálneho prierezu, teda za vnútornou nosnou chlopňou. Tá mala byť spôsobená turbulenciami vzduchu v tejto oblasti, ktoré vznikali kvôli náhlemu zväčšeniu prierezu ciest. Na základe týchto poznatkov a meraní Scotta a kol. mohli zredukovať oblasť záujmu a vynechať región nosných mušiel, pretože podľa ich výsledkov predikovali viac ako 90% depozíciu ešte pred danou oblasťou. (Scott et al. 1978)



Obrázok 6: Vnútrotný tvar Phalenovho modelu nosnej dutiny.
Upravené z: (Phalen et al. 1989)

že z geometrického hľadiska nie sú detské dýchacie cesty proporcionálne menšie oproti dospelým, ale kvôli nedostatku dát popisujúcich tieto skutočnosti sa dané riešenie javilo ako vhodne postačujúce, načo poukázali už existujúce štúdie. (Nahum 1979) Detský aj dospelý model boli vytvorené ako silikónovo-gumené odliatky, pričom každý pozostával z dvoch častí predstavujúcich prednú oblasť danej strany nosa, ktoré boli následne montované do celku.

Depozičná účinnosť bola meraná na základe rozdielu častíc pri vstupe a výstupe z modelu pomocou optického spektrometra pre meranie častíc. Použité boli monodisperzné polystyrénovo-latexové aerosólové častice dvoch rôznych veľkostí. Merania prebehli najmenej dvakrát pre každú kombináciu toku, tlakových strát a rozmerov častíc. Tlakové straty boli merané ± 2 mm pomocou vodného manometra, prietok vzduchu bol $7,5 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ a veľkosti častíc boli $0,8$ a $2,02 \text{ }\mu\text{m}$.

Phalenove merania na modeloch celkom korešpondovali s faktami, ktoré boli dovtedy či už popísané, alebo získané výpočtovými modelmi, a teda zhodnotil, že aj napriek značnej variabilite pri meraní na ľuďoch sa odliatkové modely javia ako vhodné pre ďalšie merania depozície. Phalen však podotkol, že nakoľko modely boli značne idealizované výsledky treba brať skorej ako obrazné priblíženie, než definitívne. Detský model, ktorý bol zhotovený spomínanou redukciou rozmerov na polovicu, sa ukázal byť vhodne popisujúci práve správanie častíc u 1 mesačného dieťaťa s váhou 4 kg a veľkosťou asi 52 cm .

Na základe daných výsledkov sa meranie tlakových strát javilo ako vhodný parameter pre určovanie depozície. Pri kludových podmienkach mali deti a dospelý rovnakú účinnosť nosnej depozície. Pri strednej aktivite danej vhodnými fyziologickými prietokmi a minútovou ventiláciou sa nosná dávka u detí javila potencionálne vyššia než u detí. (Phalen, Oldham and Mautz 1989)

Modely využité Scottom, pri vyššie spomínaných meraniach, sa ukázali byť vhodné, nakoľko korešpondovali s klinicky nameranými dátami. Pozostávali z piatich oblastí, ktorými boli nozdry, región zužujúceho sa prierezu vedúceho k vnútornej nosnej chlopne, nosnej dutiny, oblasti nosných mušiel a nosohltanu. Phalen a spol. zredukovali modely popísané Scottom na prvé 3 regióny, a taktiež zväčšili tretí región pre zachovanie konzistentnosti prierezu, vid' obr. 6. Ich detský model vznikol rozmerovou redukciou dospelého modelu na 50% , pri zachovaní geometrie. (Phalen, Oldham and Mautz 1989; Scott, Taulbee and Yu 1978) Toto zmenšenie je však iba približné, nakoľko sa predpokladalo,

3.2 D.L. Swift a kol. (1991)

V literatuře se objevuje zmínka o modelu D.L. Swifta. Išlo o dětský model anatomického hrdla 3,5-ročného dítěte a pozostával z oropharyngu. Vytvořený byl metodou vytavitelného vosku z mrtvol. Model však nebyl více v literatuře popsán, ale byl využíván v istých studiích. (Berg 1997) V nich byli měření depozice uskutečňované při daných parametrech. Poměr mezi nádechem a výdechem byl 1:2, dýchový objem 200 ml, dýchová frekvence byla 25 nádechů/min. Při měřeních bylo dosažených výsledků plicní dávky v hodnotě 19,6% nominální dávky, pro částice menší než 4,7 μm byla 15%, pro částice menší než 2,1 μm byla 1,4% a MMAD byl 3,6 μm. (Janssens, De Jongste, Fokkens, Robben, Wouters and Tiddens 2001)

3.2.1 Neskorejší model

Další zmínka dětského modelu profesora D.L. Swifta a kol. je popsána v studii, v které se zabývali zotrvačnou depozicí aerosolů měřenou při nádechu pomocí odliatkových replik nosných dýchacích cest. Cílem bylo prozkoumat vliv přetoku, rozměrů cest, a věku vůči celkové depozici jako funkci aerodynamického průměru částice. Výzkum proběhl na 2 modelech, zhotovených podle MRI snímků, získaných od 53-ročného muže a 6 týžďňového děvčátka. Zhotovené byly z 3 mm hrubých plastových vrstev uspořádaných sendvičovo, které byly následně tvarované a vyřezávané pomocí rychloběžného rezačního nástroje. Repliky zachytávaly horné dýchací cesty, a to od nosných dierok až po hltan, a také obsahovaly nosní přepážku. Akustickou rinometrií bylo změřeno místo nejmenšího přezoru a bylo zjištěno, že průchodnost v důsledku upchatí klesá o 32% a po odupchatí vzroste o 50%, přičemž modely byly obohaceny o prvky, které mohly simulovat tyto změny.

Repliky byly umístěny do aparatury obsahující tryskový nebulizér nebo dispergátor částic s rotujícím diskem, které generovaly aerosol NaCl s d_{aer} v rozsahu 1 - 10 μm. Ten byl následně miešaný s ředěným vzduchem pro zabezpečení vhodného přetoku. K modelu byly přidány vzorkovací komory, jedna před vstupem a druhá na výstupu. Koncentrace aerosolu jako funkce d_{aer} byla měřena na vstupu a na výstupu pomocí optického zařízení na měření částic (ASP- aerodynamic particle sizer TSI model 3300)

Měření proběhla při konstantních přetocích, u dospělých byl rozsah od 7 do 50 l·min⁻¹, u dětí šlo o rozsah od 5 do 20 l·min⁻¹. Získané hodnoty depozice byly vykresleny do grafů v závislosti na aerodynamickém průměru a dále na zotrvačném parametru $d_a^2 Q$, kde Q je průměrný přetok. Na základě porovnání výsledků daných měření, vyšla při rovnakém přetoku vyšší depozice v oblasti nosných cest u dětí než u dospělých, ale pro rovnaké stavy dýchání (v klidu nebo při cvičení) byla u dětí a dospělých rovnaká účinnost depozice v dané nosné oblasti. Dále byla vyjádřena potřeba nových výzkumů týkajících se biologické variability, a protože kvůli etickým důvodům, zejména u malých dětí, nemohou být uskutečněny *in vivo*, takže modely získané z MRI měly být vhodným nástrojem. Tyto modely se také ukázaly být vhodnější než předchozí, které byly vyráběny jako odlitky z mrtvol, protože eliminovaly chyby způsobené postmortálními změnami. (Swift 1991)

3.3 Cheng a kol. (1995)

Skupina Cheng a kol. publikovala v roku 1995 štúdiu, ktorá sa zaoberala depozíciou ultrajmených aerosólov a produktov vzniknutých rozpadom torónu¹ v nosných dýchacích cestách malých detí. Merania prebehli na polyesterovo-živicových odliatkových replikách horných dýchacích ciest. Tie boli vyrobené na základe koronálnych MRI snímok od troch zdravých detí vo veku 1,5; 2,5 a 4 rokov. (Cheng et al. 1995) Repliky zachytávali oblasť od špičky nosu až po rozhranie nosohltana a hltana, pričom rovnaká konštrukcia bola použitá v skorších replikách pri predošliých štúdiách. (Cheng et al. 1993; Swift et al. 1992) Pre potreby merania depozície boli využité monodisperzné častice NaCl alebo Ag o veľkostiach v rozmedzí 0,0046 až 0,2 μm . Tie boli pred vstupom do odliatku neutralizované pomocou Kr trubice, pre minimalizovanie vplyvov elektrostatického náboja na depozíciu. Tá bola následne rátaná z podielu koncentrácie aerosólu na výstupe a vstupe do repliky: $E = I \cdot C_{\text{out}} / C_{\text{in}}$. Boli zvolené vhodné prietoky tak, aby odpovedali normálnym dychovým podmienkam pre deti daných vekových skupín, s hodnotami 3, 7 a 16 $\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$.

Výsledky preukázali pokles depozicnej účinnosti, pri zvyšovaní veľkosti častíc, a taktiež prietoku. To indikovalo, že hlavným mechanizmom depozície bola difúzia. Pokles depozicnej účinnosti taktiež nastal aj pri zvyšujúcom sa veku, čo by teda znamenalo, že malé deti sú schopné dostať väčšiu dávku toxických aerosólov do horných dýchacích ciest ako dospelí, pri vystavení rovnakej dávke. Tlakové straty naprieč odliatkom indikovali turbulentné prúdenie pre prietoky od 3 do 40 $\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$. Pre dané prietoky tlakové straty klesali so zvyšujúcim sa vekom, čo korešponduje so správaním v potrubí, kde so znižujúcim sa prierezom rastie prietokový odpor. (Cheng, Smith, Yeh, Kim, Cheng and Swift 1995) V predošliých výskumoch na odliatkových replikách z mŕtvol bolo zistené, že odpor pri výdychu je vyšší ako pri nádychu. (Cheng et al. 1988) Tento jav však nebol nejako výrazne preukázaný u detí.

Pri prietoku 16 $\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$ bola u 1,5-ročného dieťaťa nameraná depozičná účinnosť pri nádychu 33 % pre častice o veľkosti 0,008 μm a 6 % pre veľkosti 0,03 μm , pričom nosná depozícia produktov torónu so stredným priemerom 0,0013 μm bola značne vyššia, a to medzi 80 – 93 %. Na základe nameraných dát bola zhotovená teoretická rovnica popisujúca depozíciu v závislosti na difúznom koeficiente (D v $\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$) a prietoku (Q v $\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$). Rovnica uvažuje s turbulentnou difúziou a bola zhotovená už v predošliých štúdiách pre popis depozície v dospelých nosných odliatkoch. Depozičná účinnosť je vyjadrená ako :

$$E = 1 - \exp(-aD^{0,5} \cdot Q^{-0,125}) \quad (2)$$

pričom koeficient „ a “ zahŕňa vplyv veku, a to aj vrátane zmien veľkosti nosových dýchacích ciest a prietoku. (Cheng, Su, Yeh and Swift 1993; Cheng, Smith, Yeh, Kim, Cheng and Swift 1995; Cheng et al. 1991; Swift, Montassier, Hopke, Karpenhayes, Cheng, Su, Yeh and Strong 1992)

Na základe daného výskumu, by malo byť možné pri známych vstupných parametroch odhadnúť nosnú depozíciu pre vekové skupiny od 1,5 po 20 rokov pri kludnom dýchaní. Tá pre daný rozsah veľkosti častíc 0,001 – 0,2 μm rástla so znižujúcim sa vekom. Nosná depozícia taktiež rástla so znižujúcou sa veľkosťou častíc, pričom minimálna bola u častíc

¹ Torón – izotop radónu ²²⁰Rn, ktorý vzniká rozpadom tória (Hála 1998)

v rozmezí 0,1 – 0,2 μm . Taktiež treba pripomenúť, že výsledky môžu byť jemne skreslené aj na základe veľkej variability medzi subjektmi pri rovnakom veku. Otázkou stále zostáva, či vhodnejším porovnávacím parametrom ako vek nebudú váha a výška jedinca. (Cheng, Smith, Yeh, Kim, Cheng and Swift 1995)

3.4 H.M. Janssens a kol. (2001)

V roku 2001 vznikla štúdia pod vedením Janssensovej, ktorá prezentovala novo vzniknutý model horných dýchacích ciest malého dieťaťa, taktiež nazývaného aj SAINT model (The Sophia Anatomical Infant Nose-Throat). Ten bol zostrojený na základe CT snímok hlavy a krku 9 mesačného beloškého dievčatka, vážiaceho 10 kg. Pri CT skenovaní bolo uložené na chrbte, v celkovej anestéze pri spontánnom dýchaní. Treba však podotknúť, že CT snímky boli vykonané z dôvodov vykonania operácie lebky, a teda nedošlo k žiadnym etickým nezrovnalostiam. Snímky zachytávali horné dýchacie cesty od nosnej kosti až po oblasť hlasiviek a taktiež ukázali priechodnosť nosných dýchacích ciest, naopak od ústnych, ktoré boli zatvorené. Samotný model bol vytvorený metódou stereolitografie (forma 3D tlače) a ako materiál bola využitá polymerizovaná živica. Následne boli zhotovené CT snímky modelu a boli validované na základe dobrej zhody s pôvodnými snímkami. Vnútorňý povrch modelu bol pred meraním vybavený tenkou vrstvou povlaku glycerolu, ktorý mal napodobniť lepkavú sliznicu a eliminovať elektrostatický náboj. Model je vidieť na *obr. 7*.

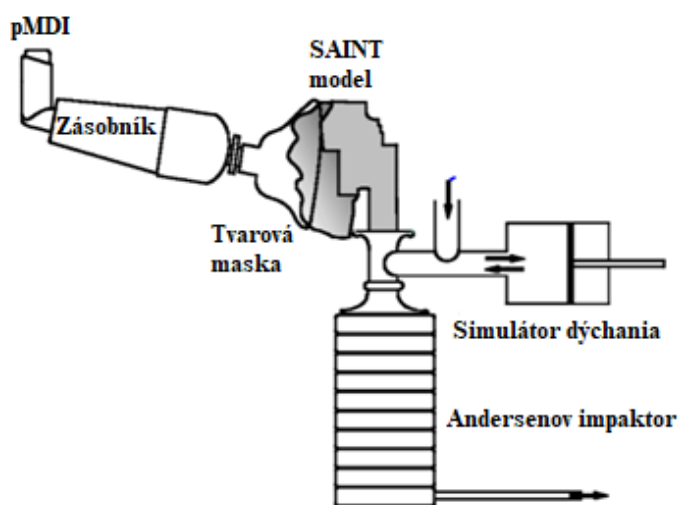


Obrázok 7: SAINT model zobrazený v bočnom pohľade. Zo zdroja: (Janssens et al. 2001)

Odpor profilu modelu bol testovaný na základe tlakových strát naprieč modelom pri rôznych prietokoch. Tie boli generované prietokovým kalibrátorom a boli v rozsahu 0 - 20 l/min, čo zodpovedá prietokom u detí pri cyklickom režime dýchania. Merané boli pomocou spirometra umiestneného medzi podhlaskovou oblasťou a kalibrátorom prietoku.

Ako aerosól bol využitý budesonide, ktorý bol generovaný aerosólovým dávkovačom pMDI so zásobníkom, ktorý bol pripevnený k tvárovej maske. Pľúcna dávka, teda množstvo, u ktorého sa predpokladá dosiahnutie pľúcnej oblasti, bola stanovená z celkového množstva prejdeho modelom. Aparatúra bola doplnená simulátorom dýchania a osem stupňovým

Andersenovým kaskádovým impaktorom, vid' obr. 8. (Janssens, De Jongste, Fokkens, Robben, Wouters and Tiddens 2001)



Simulátor dýchania bol nastavený na parametre vhodné pre vek a váhu daného detského subjektu. Generoval sínusové priebehy dýchania s frekvenciou 30 nádychov/min, dychové objemy boli o veľkostiach 50, 100 a 200 ml, a pomer medzi nádychom a výdychom bol 1:1,13. (Ratjen 1996) Merania depozície preukázali, že pľúcna dávka klesá s rastúcim dychovým objemom.

Obrázok 8: Experimentálna aparátúra použitá pri meraniach.
Upravené z: (Janssens, De Jongste, Fokkens, Robben, Wouters and Tiddens 2001)

3.5 Shawna Smith a kol. (2001)

Ultrajemné častice, s priemerom menším ako 100 nm, sú často produkované pri spaľovaní alebo rádioaktívnom delení a ich vplyv na zdravotný stav človeka je značný. Dané častice sa usádzajú v dýchacom trakte najmä difúziou a práve skúmaním ich depozície v ľudskej tracheobronchiálnej oblasti dýchacích ciest sa v danej štúdii zaoberala skupina pod vedením Smithovej. Ich zámerom bolo stanoviť tracheobronchiálnu depozíciu pre širšiu škálu veľkostí častíc. V predošlej štúdii uskutočnenej na zvieratách bolo pozorované, že pri rovnakom chemickom zložení látky, vykazovali vyššiu toxicitu pre ultrajemné častice, než pre častice väčších veľkostí. Dané informácie iba viac poukazujú na potreby výskumu správania sa ultrajemných častíc v dýchacom trakte. (Oberdorster et al. 1995; Smith et al. 2001)

Merania prebehli na troch silikónovo-gumených odliatkových replikách, ktoré boli zostrojené na základe údajov získaných pri pitvách a reprezentovali 3, 16 a 23 ročných jedincov mužského pohlavia. Repliky zachytávali horné tracheobronchiálne dýchacie cesty a obsahovali laryng, tracheu a 5 až 8 generácii vetvenia. Pre simulovanie hlienovej vrstvy bol použitý olejový náter na vnútornej stene modelu.

Depozícia bola meraná pre častice rádioizotopu olova ^{212}Pb o troch veľkostiach. Pre veľkosť 1,75 nm išlo o molekulové zhluky a pre veľkosti 10 a 40 nm boli olovené častice prichytené k monodisperzným strieborným časticiam. Použité prietoky korešpondovali s minútovými dychovými objemami, reprezentujúcimi kľudné dýchanie a dýchanie pri miernej záťaži. Pre repliku 3-ročného išlo o prietoky 10 a 20 l·min⁻¹ a pre ďalšie dve repliky 20 a 40 l·min⁻¹. Častice boli pred vstupom do modelu neutralizované, pre minimalizovanie vplyvu elektrostatických síl. Depozičné dáta boli následne porovnané s teoretickými predikciami

pre piestový tok² ako aj pre parabolický tok. (Smith, Cheng and Yeh 2001) Celkový prietok modelom sa prerozdělil medzi pravé a ľavé pľúca približne v pomere 60 % ku 40 %, čo odpovedalo dátam z predošlých štúdií. (Cohen et al. 1990)

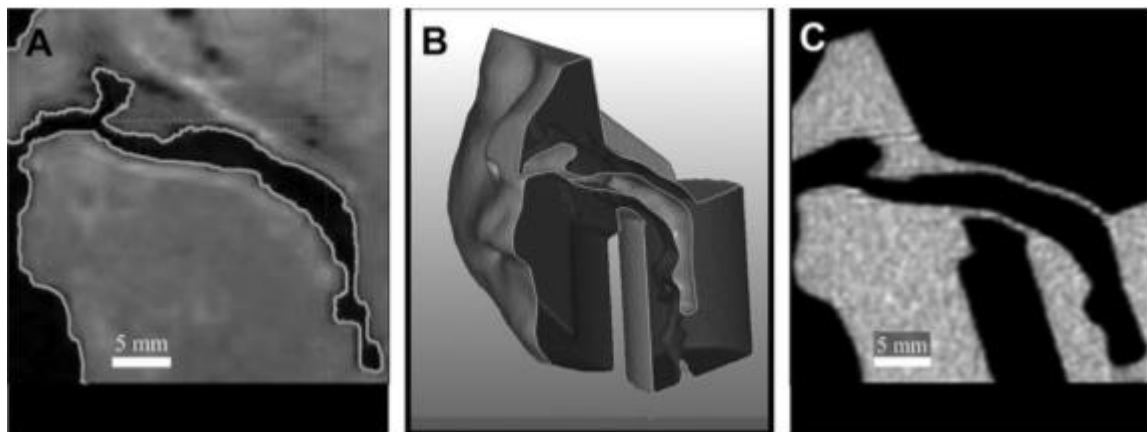
Depozícia v hornej tracheobronchiálnej oblasti bola najvyššia pre častice o veľkosti 1,75 nm a najnižšia pre 40 nm, čo platilo pre všetky modely a taktiež pre všetky prietoky. Depozícia v prvých piatich generáciách bola jemne vyššia pri menších prietokoch, než pri vyšších prietokoch v pomere približne 1:2. Lokálna depozícia v trachei bola najvyššia za laryngom a klesala so zvyšujúcou sa vzdialenosťou, avšak bez prítomností depozičných ohnísk a taktiež neboli rozdiely depozície medzi prednou a zadnou časťou modelu. Porovnanie depozície s teoretickými predikciami prinieslo poznatky, že pre väčšinu veľkostí častíc platila nižšia depozícia, než bolo predpovedané pre piestový prietok a zároveň vyššia, než bolo predpovedané pri parabolickom prietoku. (Smith, Cheng and Yeh 2001) Piestový prietok je typický pre miesta vstupu do trubice a reprezentuje prietok pri turbulentnom prúdení, kdežto pre rovné trubky a laminárne prúdenie je typický plne vyvinutý parabolický prietok. (Schroter and Sudlow 1969) Pomer medzi experimentálnymi hodnotami a teoretickými na základe parabolického prietoku bol $7,8 \pm 6,1$ v oblasti trachei a $2,6 \pm 1,1$ pre 2 – 8 generáciu. Pomery pre dané oblasti boli $1,7 \pm 0,7$ a $0,68 \pm 0,3$ pri uvážení piestového prietoku. Môžeme teda vidieť, že predošlá predikcia depozície pri parabolickom prietoku podhodnotila aerosólovú depozíciu, kdežto predikcie pre piestový prietok nadhodnotili depozíciu v tracheobronchiálnej oblasti. (Smith, Cheng and Yeh 2001)

3.6 Minocchieri a kol. (2008)

Aerosólová liečba sa javila byť vhodnou pre liečenie pľúcnych chorôb, ale aj pri liečbe predčasne narodených detí. Tie často zvyknú trpieť nedostatkom surfaktantu, čo má za následok problémy s dýchaním. V danej dobe bol tento problém riešený invazívnym zavedením surfaktantu a teda neinvazívna inhalačná aerosólová liečba sa javila byť vhodnejším riešením, pričom jej výhodou je aj lokálne podávanie liečiva. Účinnosť aerosólovej terapie u predčasne narodených detí však značne závisí od množstva liečiva dopraveného do bronchiálneho stromu, a v danej vekovej skupine bola preukázaná ako dosť neefektívna. (Berggren et al. 2000; Mazela et al. 2007) Pre lepšie skúmanie anatomických, fyzikálnych a fyziologických faktorov ovplyvňujúcich správny transport liečiva sa ako nutnosť javila tvorba vhodného modelu. Na tom sa začala podieľať skupina okolo Stefana Minocchieriho a predstavili ich PrINT model (premature infant nose throat-model). Daný model bol zhotovený na základe MRI snímok zdravého chlapčeka, ktorý sa narodil predčasne v 32 týždni tehotenstva. Snímky boli zhotovené pre potreby vyšetrenia správneho vývoja mozgu a dieťa bolo pri ich tvorbe v polohe na chrbte a vykazovalo spontánne dýchanie. Model bol následne vyrobený z polymerizovanej živice metódou 3D tlače. Zachytával oblasť od nozdier a končil v mieste 4 mm pod hlasivkami. Validácia následne prebehla vizuálnym porovnaním pôvodných MRI snímok a CT snímok

² Piestový tok (plug flow) je idealizovaný tok trúbkou s dokonale plochým rýchlostným profilom (<http://cas.icpf.cas.cz/aerosolovnik.php>)

modelu a taktiež porovnaním celkového objemu ciest, pričom tie sa líšili o 0,94 %, porovnanie je vidieť na obr. 9.



Obrázok 9: V sagitálnom reze sú postupne zobrazené: A) pôvodné MRI snímky kojenca; B) STL súbor modelu; C) kontrolný CT snímok zostrojeného modelu

Aerosól využitý pri meraniach bol Budesonide s MMAD $3,12\text{ }\mu\text{m}$ a bol do modelu privádzaný nebulizátorom, ktorý bol k modelu pripevnený pomocou tvárovej masky. Konštantný nádyh bol simulovaný prietokmi o veľkostiach $1, 5$ a $10\text{ l}\cdot\text{min}^{-1}$. Koncentrácia Budesonidu bola meraná pomocou HPLC³. Nominálna dávka bola definovaná ako celkové množstvo liečiva naplnené v nebulizátore, množstvo liečiva, ktoré bolo vypustené z nebulizátora bolo definované ako emitovaná dávka, a pľúcna dávka bola definovaná ako dávka liečiva zachyteného v impaktore a bola vyjadrená ako percento z emitovanej dávky. Tá klesala so zvyšujúcim sa prietokom zo 61,8 % z nominálnej dávky pre prietok $1\text{ l}\cdot\text{min}^{-1}$, 26 % pre 5 až na 9 % pre $10\text{ l}\cdot\text{min}^{-1}$. Stredný odpor v horných dýchacích cestách bol pre nádyh nameraný $20,5\text{ cm H}_2\text{O}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{s}$ a pre výdyh $23,15\text{ cm H}_2\text{O}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{s}$.

Výsledkom teda bol anatomicky korektný model, vhodný pre ďalšie štúdiá dopravy aerosólu do horných dýchacích ciest, pričom teda išlo o prvý model zobrazujúci trakt predčasne narodeného dieťaťa. (Minocchieri et al. 2008) Výhodou by bolo ak by boli pôvodné snímky získané z CT kvôli vyššiemu rozlíšeniu, ale z dôvodov radiácie bola zvolená MRI. (Minocchieri, Burren, Bachmann, Stern, Wildhaber, Buob, Schindel, Kraemer, Frey and Nelle 2008) V predošlých štúdiách pri dospelých bolo preukázané, že ak je MRI robené pri normálnom cyklicky sa meniacom dýchaní, je pomerne dobre zachytené rozhranie vzduchu a sliznice. Nakoľko však predčasne narodené deti nedisponujú touto dýchacou technikou, bolo vymedzenie daného rozhrania ťažšie a vymedzené manuálne, pričom jeho správnosť bola posudzovaná nepriamymi meraniami. (Janssens et al. 2004; Ross and Gabrio 1999) So zvyšujúcim sa nádychovým prietokom klesala pľúcna dávka, čo bolo v súlade s inými štúdiami o odliatkových modeloch horných dýchacích ciest. (Janssens, De Jongste, Fokkens, Robben, Wouters and Tiddens 2001; Janssens et al. 2003) Tento fakt mal byť spôsobený v dôsledku zotrvačnej impakcie, ktorá taktiež rastie pri prechode na turbulentné prúdenie, ktoré bolo preukázané v oblasti za nozdrami a čiastočne aj v oblasti hlasiviek. (Sung et al. 2006; Zhang and Kleinstreuer 2004)

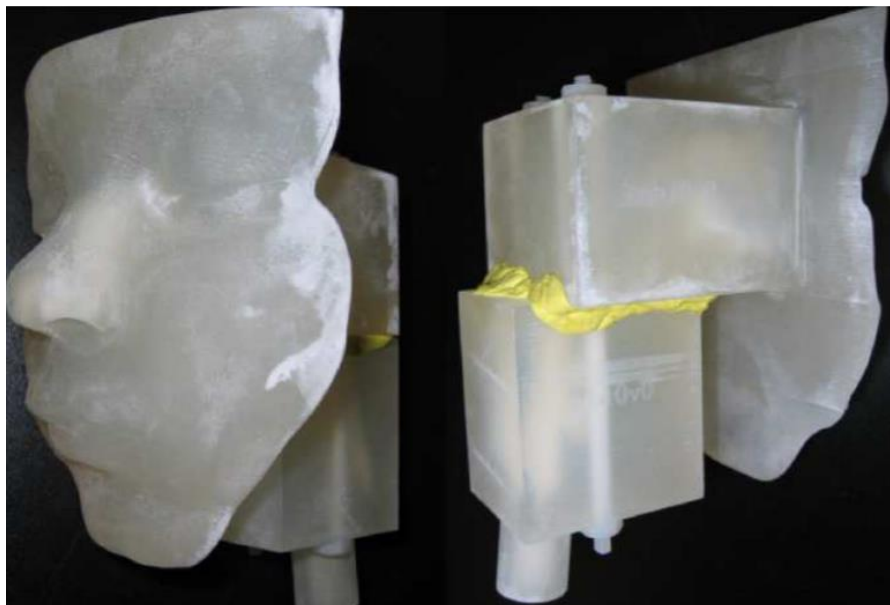
³ HPLC (high performance liquid chromatography) – ide o chromatografickú techniku, slúžiacu k separácii zložiek vzorku, za účelom určenia ich prítomnosti a koncentrácie vo vzorku (Brown 1988)

3.7 University of Alberta

Rozsiahla skupina zaoberajúca sa výskumom aerosólovej depozície pomocou replík detského dýchacieho traktu je z University of Alberta. Ich publikácie z posledných rokov boli veľmi prínosné, nakoľko nám priblížili dovtedy nie veľmi prebádanú tému depozície aerosólov u detí, nakoľko merania pri mladých jedincoch sú náročné a dáta na výrobu modelov získavané pomocou MRI a CT sú v rozpore s etickými limitami, a teda je možné používať iba snímky, ktoré boli pôvodne robené pre lekárske účely.

3.7.1 Storey-Bishoff a kol. (2008)

Nosné cesty zohrávajú dôležitú úlohu pre stanovenie pľúcnej dávky liečiva u detí, nakoľko je pre nich typické dýchanie nosom, pričom pre deti mladšie ako 4 – 6 mesiacov je priam nevyhnutné. (Bennett et al. 2008; Everard 2003) V roku 2008 vyšla štúdia, na ktorej sa podieľal John Storey-Bishoff spolu s kolegami, a popisovala práve depozíciu mikrometrových aerosólových častíc v detských replikách nosných dýchacích ciest. Tie zachytávali oblasť od nosných dierok a končili tesne za hrtanom, pričom taktiež obsahovali paranazálne dutiny. Modely boli vyrobené na základe CT snímok jedenástich detí vo veku od 3 – 18 mesiacov, pričom daná skupina subjektov sa skladala so siedmich chlapcov a štyroch dievčat. CT snímky boli robené v polohe na chrbte a pôvodne boli vytvorené pre lekárske účely. Na výrobu daných modelov bola použitá metóda rapid prototyping a zostavené boli z dvoch častí – tváre a hrdla, ktoré boli vyrobené samostatne a potom zmontované dokopy, vid' obr. 10.



Obrázok 10: Zobrazuje vytvorený model podľa geometrie subjektu 10. (Storey-Bishoff 2008)

Ako materiál bol použitý akrylový plast a voskové podpory, ktoré boli následne vytavené. Po zostavení boli modely podrobené CT skenovaniu a boli porovnané s originálnymi parametrami dýchacích ciest. Rozdiely v objemoch boli v priemere 5,28 %, povrchoch

ciest 5,24 %, minimálnych prierezoch 3,93 %, pričom dĺžka ostala nezmenená. Dané porovnanie preukázalo vhodnosť modelu, nakoľko chyba spôsobená konštrukciou modelu je malá, v porovnaní s variabilitou medzi subjektami. Tlakové straty naprieč modelom boli merané pre ustálené prietoky.

Pri meraniach bolo simulované normálne dýchanie a bol použitý polydisperzný aerosól slnečnicového oleja, s veľkosťami aerodynamického priemeru od 0,8 – 5,3 μm , ktorý bol generovaný šesťprúdovým kolíznym nebulizátorom. MMAD bol 3,2 μm . Depozícia bola stanovená na základe porovnania množstva aerosólu, ktorý prešiel jednoduchou čistou trubicou (blank sampling line) a množstvom prejdenným modelom. Rozsah klúdových dychových objemov bol od 30 – 80 ml pre skúmané subjekty, pričom bol dodržaný rozsah 5 až 8 ml/kg. Dychová frekvencia bola v rozsahu od 44 do 34 nádychov za minútu.

Výsledkom meraní bolo navrhnutie matematického modelu, ktorý mal vďaka vhodne zvoleným parametrom predikovať depozíciu. Tá sa javila byť závislá na Reynoldsovom čísle, Stokesovom čísle a na parametri D , ktorý mal vyjadrovať rozmery ciest a bol získaný podelením objemu dýchacích ciest ich povrchom. Veľkosť depozície bola teda vhodne popísaná rovnicou :

$$\eta = 1 - (2,164 \cdot 10^5 / (2,164 \cdot 10^5 + (Re^{1,118} \cdot Stk^{1,057} \cdot (D/D_{\text{avg}})^{-2,840})))^{0,8510} \quad (3)$$

kde D_{avg} je priemerná hodnota parametru D , ktorá bola pre danú pozorovanú skupinu rovná 1,2 mm. (Storey-Bishoff et al. 2008)

3.7.2 L. Golshahi (2010)

Ďalšia práca z tímu University of Alberta, ktorej hlavným autorom bola Laleh Golshahi, bola zameraná na meranie depozície ultrajemných aerosólov v nosných dýchacích cestách. Ako bolo spomínané už v predošlých štúdiách, výskum správania sa takto malých častíc je dôležitý, nakoľko vdychovanie týchto častíc ako napríklad radónu a jeho produktov rozpadu z okolitého vzduchu, predstavuje zlý dopad na zdravie a zvyšuje napríklad riziko vzniku rakoviny pľúc, a taktiež ohrozuje kardiovaskulárny a nervový systém. (Halonen et al. 2009; Oberdorster et al. 2004)

Repliky použité v tejto práci boli vytvorené na základe CT snímok horných dýchacích ciest desiatich detí vo vekovom rozmedzí od 3 – 18 mesiacov. Modely pozostávali z rovnakých častí ako uvádzal (Storey-Bishoff, Noga and Finlay 2008) a teda z tváre, nozdier a nosných dýchacích ciest a končili v hornej časti trachey, a pri meraniach bola taktiež využitá silikónová tvárová maska. Výroba prebehla pomocou 3D tlačne, pričom ako materiál bol použitý akrylový plast, podpory boli z vosku a boli následne vytavené. Nakoľko pre dojčatá neboli dostupné dáta *in vivo* meraní, tak validácia prebehla na základe určenia správnosti metódy postupu výroby modelu, a to tak že bolo vyrobených rovnakým postupom 6 replík dospelých a bola porovnaná depozícia v týchto replikách s *in vivo* dátami popísanými v literatúre.

Použitý aerosól bol generovaný šesťprúdovým Collisonovým atomizérom, a išlo o polydisperzné soľné častice. Následne bol aerosól vysušaný a neutralizovaný pomocou Kr trubice. Pre zamedzenie nadmernej zrážanlivosti bol taktiež pred vstupom do repliky riedený čistým suchým vzduchom s prietokom 17 l/min. (Golshahi et al. 2010) Pred vstupom bola taktiež meraná relatívna vlhkosť, ktorá neprekročila 31 %, a teda soľné častice si zachovali

kryštalickou štruktúru, ktorá je dosiahnutá pri neprekročení vlhkosti 40 %. (Tang and Munkelwitz 1984) Veľkosti priemerov častíc boli v rozsahu 13 – 100 nm. (Golshahi, Finlay, Olfert, Thompson and Noga 2010) Použité boli dva rôzne prietoky 3 a 7 l/min, ktoré vhodne fyziologicky popisovali prirodzené cyklické dýchanie detí. Podľa predošlých štúdií bolo preukázané, že celková depozícia bola rozdielna pre cyklicky sa meniaci tok a stály tok naprieč replikami pri rovnakej priemernej rýchlosti a teda bola použitá iba nádychová časť. (Haussermann et al. 2002) Dychové objemy pre danú skupinu boli v rozsahu 30 – 80 ml a dychová frekvencia v rozsahu 44 – 34 nádychov za minútu, čo boli hodnoty považované za fyziologicky realistické uvádzané aj (Storey-Bishoff, Noga and Finlay 2008) Účinnosť depozície bola stanovená z rozdielov koncentrácií na vstupe a na výstupe.

Pri simulovaní daných dvoch cyklicky sa meniacich prietokov v detských replikách bolo preukázané, že vplyv prietoku na depozíciu je malý. Avšak depozícia získaná pri konštantných prietokoch bola nižšia, než pri normálnom cyklickom dýchaní, čo malo naznačovať dôležitosť nestabilit. To bolo v kontraste s dátami o dospelých, kde neustálenosť nie je dôležitá. Namerané depozičné dáta na detských replikách boli porovnávané s existujúcimi koreláciami pre dospelých, za účelom priradenia vhodnej závislosti, ktorá by bola schopná popísať depozíciu u detí. Bolo testovaných viacero charakteristických rozmerov závisiacich od rôznych parametrov, ktoré boli dovtedy popísané v literatúre. Výsledkom pre vhodný popis depozície bola empirická rovnica, ktorá vyjadrovala depozíciu v závislosti na troch bezrozmerných číslach (Reynoldsovom, Schmidtovom a Womersleyho). Reynoldsovo dáva do súvislosti zotrvačné sily a viskozitu, a na základe jeho veľkosti môžeme predpovedať, či ide o laminárne alebo turbulentné prúdenie, pričom jeho tvar je $Re = v_s d / \nu$, kde v_s je stredná rýchlosť prúdenia, d je charakteristický rozmer trubice a ν je kinematická viskozita. Schmidtovo číslo má tvar $Sc = \nu / D$, kde ν je kinematická viskozita a D je koeficient difúzie. Womersleyho číslo vyjadruje pomer frekvencie pulzácií prúdenia k viskóznym účinkom a je definované vzťahom $Wo = L(\omega \rho / \mu)^{1/2}$, kde L je charakteristický rozmer trubice, ω je uhlová rýchlosť, ρ je hustota tekutiny a μ je dynamická viskozita. Najlepšiu závislosť k nameraným dátam mala rovnica popísaná (Garcia et al. 2009) :

$$\eta = -4,58 \cdot (Re^{0,04} \cdot Sc^{-0,2} \cdot Wo^{-0,51})^2 + 3,51 \cdot (Re^{0,004} \cdot Sc^{-0,2} \cdot Wo^{-0,51}) - 0,20 \quad (4)$$

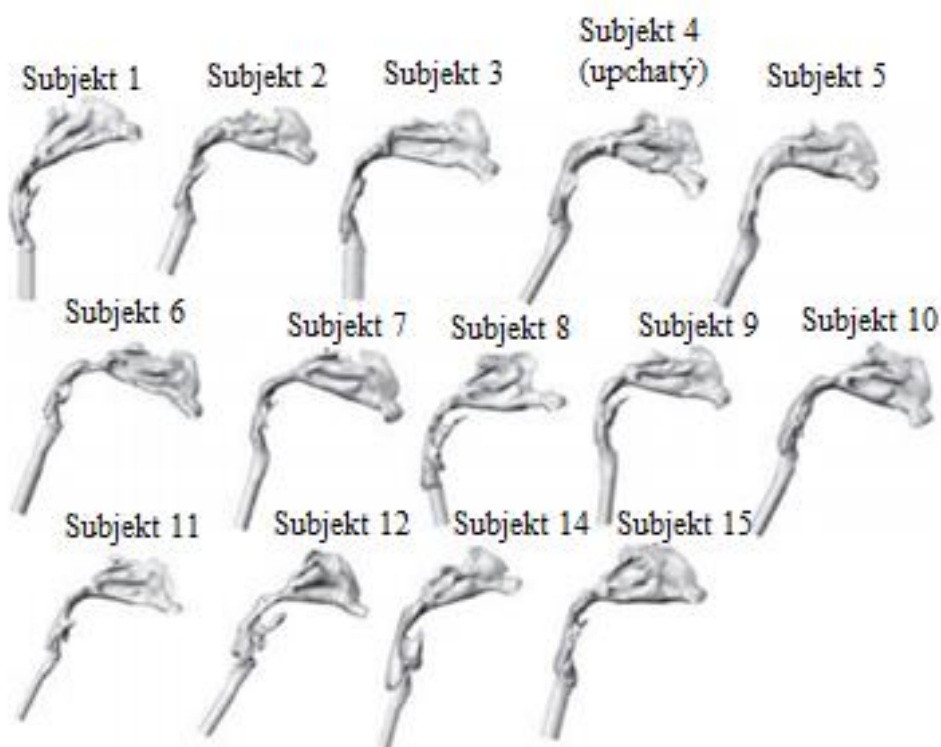
pričom charakteristický rozmer pre výpočet bezrozmerných čísel má tvar $d_c = (0,0181 \cdot L_{nose} / R_{nose})^{4/19}$ a jeho priemerná hodnota pre daných 10 detí bola 2,95 mm. Rozmer L_{nose} je dĺžka od nozdier po koniec nosnej prepážky R_{nose} predstavuje nosný odpor. Jemne horšie popisuje depozíciu iná rovnica, avšak tá vyžaduje iba znalosti geometrických parametrov a je vyjadrená v tvare :

$$\eta = -2,14 \cdot (Re^{0,14} \cdot Sc^{-0,32} \cdot Wo^{-0,45})^2 + 1,63 \cdot (Re^{0,14} \cdot Sc^{-0,32} \cdot Wo^{-0,45}) - 0,10 \quad (5)$$

kde $d_c = \bar{A}_c / L$, a ide o pomer priemerného prierezu a dĺžky od nozdier po tracheu. V danej štúdii je tá hodnota 1,1mm. Tieto rovnice by mali byť vhodné pre predpoveď nosnej depozície u detí pri vystavení ich ultrajemným aerosólom. (Golshahi, Finlay, Olfert, Thompson and Noga 2010)

3.7.3 L. Golshahi a kol. (2011)

Laleh Golshahi spolu s tímom pokračovali v nastolenom výskume a v roku 2011 vyšla štúdia, ktorej cieľom bolo, ako aj v roku 2010, vytvorenie vhodných korelácií, ktoré by popisovali depozíciu v nosných dýchacích cestách u detí pri nosnom dýchaní. Tento raz sa však zamerali na častice s aerodynamickým priemerom v rozsahu 0,5 – 5,3 μm . Boli získané CT snímky od trinástich zdravých detí a jedného dieťaťa, ktoré malo upchané nosné dýchacie cesty. Vek detí bol v rozsahu od 4 – 14 rokov. Pomocou metódy rapid prototyping boli na základe týchto snímok zostrojené repliky nosných dýchacích ciest, začínajúcich tvárou s nozdrami a končiacich v oblasti hornej trachey, viď *obr. 11*. Po zhotovení boli repliky podrobené CT skenom, následne došlo k porovnaniu snímok replík a originálov, a nakoľko došlo ku zhode boli modely považované geometricky adekvátne. V práci bolo použitých aj 5 replík dospelých ako aj v predošlej práci, aby mohlo dôjsť k porovnaniam. Merané boli tlakové straty pri prietokoch 4 – 75 l/min a tie boli porovnávané s *in vivo* dátami. Larynx a nasopharynx boli zhotovené ako samostatné kusy, a teda bolo možné odpočítať tlakové straty v týchto oblastiach od celkových strát, čo bolo dôležité z hľadiska porovnania, nakoľko dáta *in vivo* nezahŕňajú tieto oblasti. Rovnaký postup bol aplikovaný aj u detí s rozdielom prietoku, ktorý bol v ich prípade 5 – 45 l/min. (Golshahi, Noga, Thompson and Finlay 2011)



Obrázok 11: Dýchacie cesty štrnástich detí vo veku 4 - 14 rokov. Upravené z: (Golshahi et al. 2011)

Collisonovým atomizérom boli generované polydisperzné častice slnečnicového oleja s CMAD 0,4 μm a geometrickou smerodajnou odchýlkou 3,1. (Golshahi, Noga, Thompson and Finlay 2011) Boli použité štyri sínusové režimy dýchania pre dve vekové skupiny 5,5 – 12 a 12 – 15 rokov, reprezentujúce dva druhy aktivity – klúd a ľahké cvičenie, popísane v literatúre (Becquemin, Swift, Bouchikhi, Roy and Teillac 1991; Bennett, Zeman and Jarabek 2008).

Postupným zrovnáváním depozície vykreslenej voči viacerým charakteristickým parametrom využívaným v predošlých štúdiách sa snažili stanoviť vhodnú závislosť pre určovanie depozície pre rôzne vekové skupiny. Merania preukázali nárast depozície pri zvyšujúcich sa veľkostiach častíc a taktiež prietokov, čo evokovalo, že hlavným mechanizmom depozície je impakcia. Pri porovnaní depozície pri konštantných prietokoch a nestabilných režimoch dýchania, ktoré majú priemerný prietok podobný konštantnému, bol zistený iba malý rozdiel a nebol ďalej významný. Pri vykreslení depozície do grafu v závislosti voči impakčnému parametru $d_a^2 Q$ boli pozorované veľké výkyvy medzi subjektami. Tak isto korelácie platiace pre dospelých vykazovali veľký rozptyl dát u detí, a teda sa nejavili pre nich vhodné. Po porovnaní depozície nameranej u kojencov do 18 mesiaca (Storey-Bischoff, Noga and Finlay 2008) a detí danej štúdie bola zistená vyššia depozícia práve u kojencov. V porovnaní voči dospelým, boli rozdiely depozície pomerne malé, čoho dôvodom sú podobné priemerné rozmery nosných dýchacích ciest u dospelých a detí v tomto vekovom rozmedzí. Vhodnou rovnicou pre popis depozície bola rovnica pracujúca s bezrozmernými číslami Reynoldsovým a Stokesovým, ktoré boli rátané z charakteristického rozmeru vyjadreného pomerom povrchu a dĺžky dýchacích ciest. Nakoľko však pre zmeranie povrchu *in vivo* je potreba zhotovenia snímok, bola navrhnutá rovnica s jemne menšou presnosťou, ale ktorej charakteristický rozmer je vyjadrený na základe objemu a dĺžky dýchacích ciest ($\sqrt{V/L}$), a tieto rozmery je možné merať pomocou akustickej rinometrie. Rovnica má tvar :

$$\eta = \left[1 - \left(\frac{119,4}{119,4 + X} \right)^{0,75} \right] \cdot 100 \quad (6)$$

kde $X = Stk^{1,23} \cdot Re^{1,28}$. Daná závislosť by mala byť teda vhodná pre popísanie nosnej depozície a teda aj k určeniu pľúcnej dávky pre danú vekovú skupinu detí. (Golshahi, Noga, Thompson and Finlay 2011)

3.7.4 L. Golshahi a kol. (2012)

Doteraz spomínané štúdie výskumného tímu z Albery popísali depozíciu inhalovaných aerosólov v nosných dýchacích cestách, či už pri kojencoch alebo pri dospelých deťoch. Avšak pri podávaní liečiva je preferovaná ústna inhalácia, nakoľko tu dochádza k nižšej depozícii. To iniciovalo podstúpiť výskum práve v orofaryngeálnej oblasti. Cieľom novovzniknutej štúdie bolo určenie depozície aerosólov o veľkostiach v rádoch mikrometrov za pomoci realistických replík orofaryngeálnych dýchacích ciest detí vo veku 6 – 14 rokov a taktiež nájsť vhodnú závislosť popisujúcu daný problém.

Repliky boli vyhotovené na základe CT snímok získaných od deviatich detí. Tie počas zhotovovania daných CT obrázkov dýchali pomocou inhalačného systému AKITA, ktorý zabezpečoval konštantný prietok 12 l/min. Pre zaistenie otvorenej ústnej dutiny počas procesu bol využitý náustok a taktiež nosný štipec aby sa predišlo dýchaniu nosom. Repliky boli následne zhotovené pomocou 3D metódy rapid prototyping. Ako materiál bol použitý nepriesvitný akrylový plast, podpory boli z vosku a následne boli vytavené. Modely pozostávali z orofaryngeálnej oblasti (ústna dutina, hltan, hrtan) a hornej časti trachey, pričom

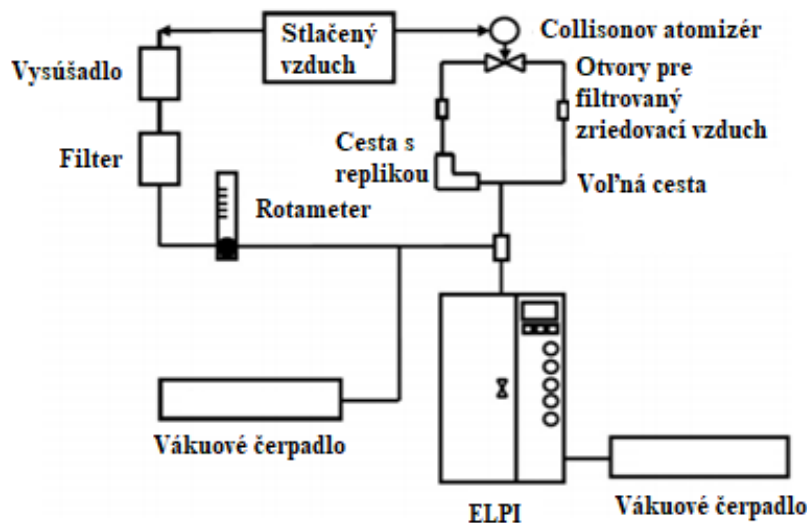
na vstup bol pripevnený a riadne tmelom utesnený náustok, taký ktorý bol využitý aj pri zhotovení CT obrázkov, viď *obr. 12*.



Obrázok 12: Deväť replík orálnych dýchacích ciest detí vo veku 6 – 14 rokov. (Golshahi et al. 2012)

Repliky boli následne znovu podrobené CT, aby sa overilo, že potrebné anatomicke vlastnosti ostali zachované. (Golshahi, Noga and Finlay 2012) Rovnakým procesom výroby bol zhotovený aj komerčne dostupný idealizovaný hrdlo dospelého človeka, známy pod názvom „Alberta Idealized Throat“, ktorý bol použitý v predošlých štúdiách a mal byť využitý pre potreby validácie meraní. (Stapleton et al. 2000)

Pri meraniach boli použité polydisperzné častice jojobového oleja generované Collisonovým atomizérom a pracovalo sa s veľkosťami častíc v rozsahu $0,5 - 5,3 \mu\text{m}$. Depozícia bola meraná na základe porovnania koncentrácie častíc prejdejších replikou a voľnou cestou (cesta bez pripojenej repliky). Použitých bolo 5 stredných, až vysokých konštantných prietokov v rozmedzí 30 – 150 l/min, generovaných dvomi vákuovými čerpadlami v sérii. Aparatúra je lepšie predstavená na *obr. 13*.



Obrázok 13: Schéma experimentálneho zapojenia, využitá pri meraniach depozície v modeloch orofaryngeálnych dýchacích ciest detí. Upravené z: (Golshahi, Noga and Finlay 2012)

Namerané depoziční data vykreslené voči impakčnému parametru $d_a^2 Q$ vykazovali veľké rozptyly medzi jednotlivými subjektami. V predošlých výskumoch bolo preukázané zmenšenie rozptylov dát pri použití iného parametru, ktorý pracoval s tlakovými stratami $d_a^2 \Delta P$. Bola nájdená rovnica s týmto parametrom, ktorá pomerne dobre popisovala depozíciu v daných modeloch a mala tvar :

$$\eta = \left[1 - \frac{1}{2,38 \cdot (d_a^2 \Delta P)^{1,39}} + 1 \right] \cdot 100 \quad (7)$$

Nevýhodou daného vzťahu bolo, že nie je bezrozmerný, a teda nie je vhodný pre širšie zovšeobecnenie. Pri porovnaní depozície bolo preukázané, že v ústnych dýchacích cestách vykazujú deti vyššiu depozíciu ako dospelí, čo by malo implikovať menšiu dávku dopravenú do pľúc pri rovnakej inhalačnej dávke. Výstupom práce je priradenie vhodných rovníc pre popis depozície v orofaryngeálnej oblasti, ktoré môžu byť užitočné pre odhadnutie dávky doručenej do pľúc pri aerosólovej liečbe, pri podávaní liečiva pomocou aerosólového dávkovača. Ich tvary sú :

$$\eta_1 = [1 - 1/(2,45 \cdot (Stk^{1,33} \cdot Re^{0,58}) + 1)] \cdot 100 \quad (8)$$

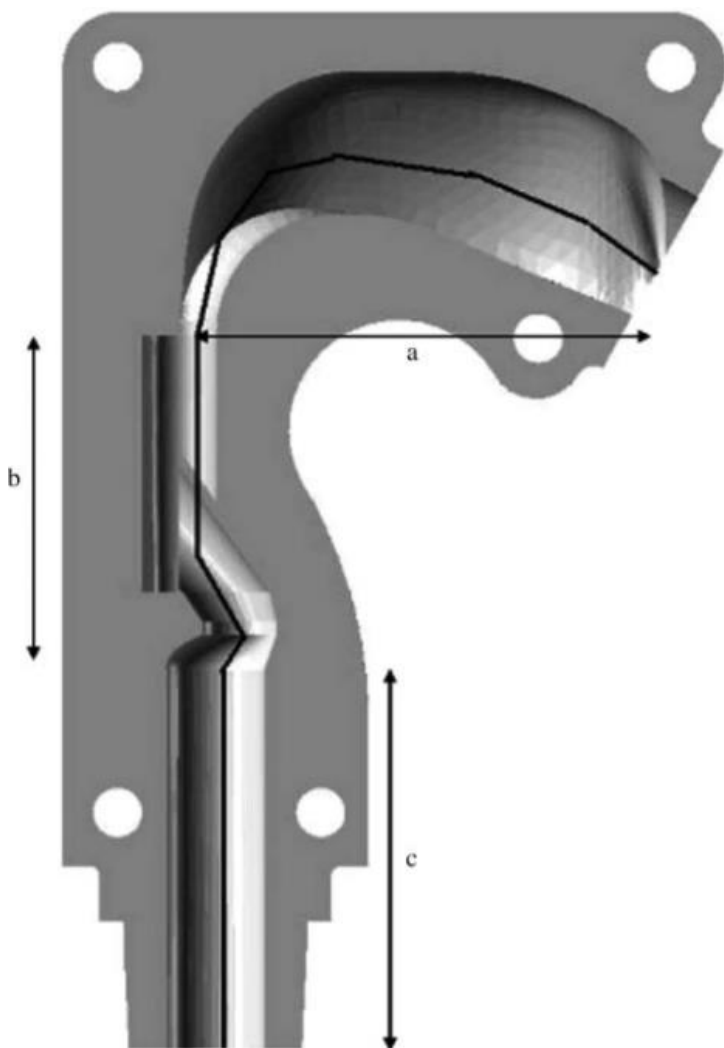
$$\eta_2 = [1 - 1/(0,000335 \cdot (Stk^{1,5} \cdot Re^{0,69}) + 1)] \cdot 100 \quad (9)$$

a ich charakteristické rozmery sú vyjadrené ako $d_{c1} = \sqrt{V/L}$ alebo $d_{c2} = V/A_s$, kde V je objem ciest, L je dĺžka a A_s je veľkosť povrchu. Opäť, ako aj v predošlej štúdii, môže byť preferovaná rovnica s $d_{c1} = \sqrt{V/L}$, nakoľko tieto hodnoty je možno získať akustickou rinometriou. (Golshahi, Noga and Finlay 2012)

3.7.5 L. Golshahi a M.H. Finlay (2012)

Podávanie liečiva pomocou farmaceutických inhalátorov patrí medzi bežne používané metódy liečby. Nakoľko celková dávka liečebného aerosólu dopraveného do pľúc úzko súvisí s veľkosťou depozičných strát v horných dýchacích cestách, bola snaha vyvinúť zovšeobecnený model, na základe by bolo možné tieto hodnoty určiť pre širokú škálu ľudí. (Borgstrom et al. 2006; Golshahi and Finlay 2012) Z počiatku sa na testovanie inhalátorov používal veľmi zjednodušený model (tzv. Vstupný diel), ktorý pozostával z trubice tvarovanej približne do 90°, reprezentujúcej ohyb v orofaryngeálnej oblasti. Postupom času sa však javil ako nedostatočný. Na základe týchto iniciácií vytvoriť vhodnejší model vznikol práve model idealizovaného dospelého hrdla „Alberta Idealized Throat“, ktorý bol spomenutý v predošlej časti práce. (Stapleton, Guentsch, Hoskinson and Finlay 2000) Tento komerčne dostupný model sa preukázal byť vhodný a teda bola snaha vytvoriť podobne zovšeobecnený model pre výskum dodávky liečiva aj u pediatrických pacientov.

K tomu poslúžili dáta z predošlých štúdií vyššie spomenutých, najmä (Golshahi, Noga and Finlay 2012) , kde boli uskutočnené merania v orofaryngeálnej oblasti detí pri konštantných prietokoch. Na CT snímkach ústnych dýchacích ciest dospelých a detí bolo vidieť, že hlavné geometrické vlastnosti sú rovnaké. Došlo teda k záveru, že vhodným zmenšením modelu Alberta Idealized Throat na priemerný charakteristický rozmer, by mal vzniknúť vhodný model schopný popisu priemernej ústnej depozície medzi deťmi. Koeficient zmenšenia bol nakoniec 0,62.



Obrázok 14: Schéma idealizovaného detského modelu (*Idealized Child Throat*).
(Golshahi and Finlay 2012)

Hlavné rozmery modelu nazvaného „Idealized Child Throat“ boli $a = 62,7$ mm, $b = 40,6$ mm a $c = 38,7$ mm. Vyrobený bol z akrylového plastu pomocou 3D tlačiarne, vid' obr. 14. (Golshahi and Finlay 2012) Model bol následne testovaný pri použití rovnakých podmienok, aké boli využité pri predošlom výskume depozície mikrometrových častíc v detských modeloch ústnych dýchacích ciest a došlo k následnému porovnaniu výsledkov s predošlými dátami. (Golshahi, Noga and Finlay 2012) Z výsledkov bolo možné vidieť, že depozičné dáta z meraní na spomínanom modeli idealizovaného detského hrdla ležia v strede intervalu hodnôt nameraných pre deti od 6 – 14 rokov, a teda model by mal byť vhodný pre určenie priemernej depozície pre túto vekovú skupinu. (Golshahi and Finlay 2012)

3.7.6 L. Golshahi a kol. (2013)

Daná štúdia, ktorú publikovala Laleh Golshahi v roku 2013 sa zaoberá rovnakou oblasťou ako predošlá z roku 2012, a teda depozíciou mikrometrových častíc v orofaryngeálnych dýchacích cestách detí, avšak tento raz pri cyklicky sa meniacom ústnom dýchaní. (Golshahi et al. 2013) Keďže horné dýchacie cesty sa správajú ako filter pre inhalovaný aerosól, je stanovenie depozície v tejto oblasti kľúčové pre stanovenie pľúcnej dávky. (Borgstrom, Olsson and Thorsson 2006) Režim dýchania, ako aj geometria horných dýchacích ciest ovplyvňuje prietok a dynamiku aerosólu v cestách. Na základe veľkej variability týchto parametrov medzi jedincami dochádza k rozdielom dávky aerosólu dopraveného do pľúc.

Pre účely tohto výskumu bolo použitých rovnakých 9 detských replík (6 – 14 rokov), ktoré boli popísané v práci (Golshahi, Noga and Finlay 2012). Depozícia bola rovnako meraná porovnaním koncentrácie častíc prejdenej replikou a slepou cestou, pričom rozsah veľkostí častíc bol $0,5 - 6,3$ μm . (Golshahi, Vehring, Noga and Finlay 2013) Počítačový piestový simulátor dýchania generoval štyri vhodné režimy dýchania na základe dát z predošlých štúdií (Coates et al. 1999; Roy and Courtay 1991). Pre overenie vhodnosti meracej aparatury boli

uskutočnené merania na „Alberta Idealized Throat“ ako aj v predošlej štúdii, a na základe pomernej zhody dát bola meracia trať uznaná za vhodnú.

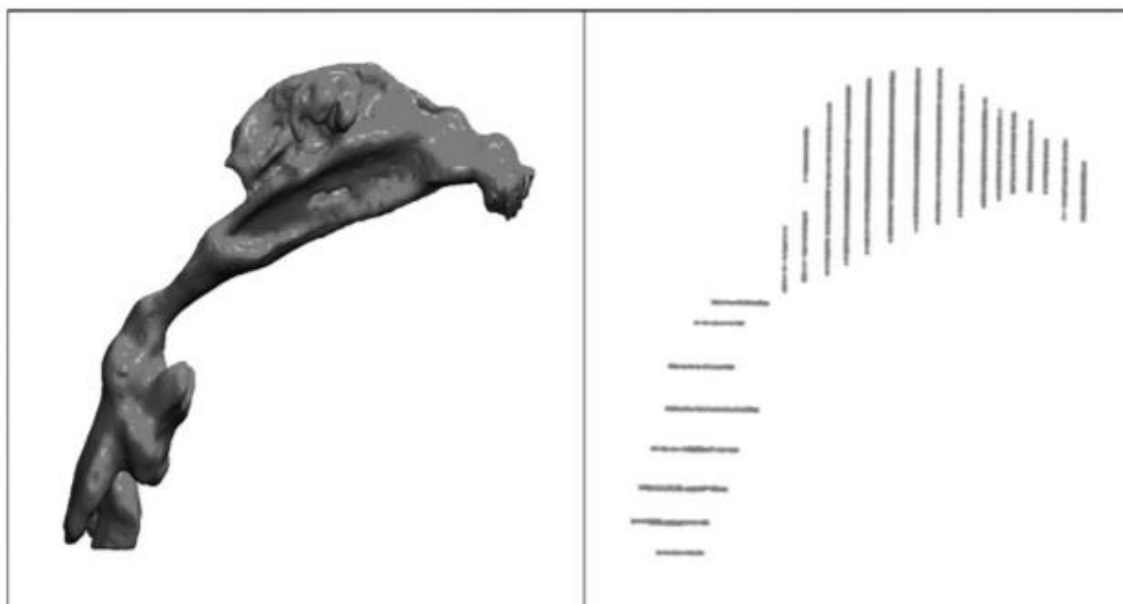
Výsledky meraní preukázali vyššiu depozíciu v orofaryngeálnych dýchacích cestách u detí než u dospelých, čo bolo v súlade s vtedajšími predikciami. Z toho vyplýva, že závislosti na odhadnutie depozície u dospelých nie sú aplikovateľné u detí. Impakčný parameter vykazoval veľké výkyvy medzi subjektami, a teda opäť bola snaha nájsť vhodnej rovnice popisujúcej depozíciu v závislosti od bezrozmerných čísel (Reynolds a Stokes). Najlepšie závislosti pre určenie účinnosti depozície mali charakteristické rozmery vyjadrené ako $d_{c1} = V/A_s$ alebo $d_{c2} = \sqrt{V/L}$, kde V je objem ciest, L je dĺžka a A_s je veľkosť povrchu, ako tomu bolo aj v predošlých štúdiách. Opäť jemne presnejšia vyšla prvá rovnica kde charakteristický rozmer závisí na objeme a povrchu dýchacích ciest, no z dôvodov lepšieho merania parametrov vstupujúcich do rovnice sa javí ako praktickejšia práve druhá s tvarom:

$$\eta_2 = [1 - 1/(4,99 \cdot (Stk^{2,41} \cdot Re^{-0,17}) + 1)] \cdot 100 \quad (10)$$

Táto rovnica by mala byť teda vhodnou pre stanovenie účinnosti depozície častíc o veľkostiach v rádoch mikrometrov u detí pri cyklickom dýchaní. (Golshahi, Vehring, Noga and Finlay 2013)

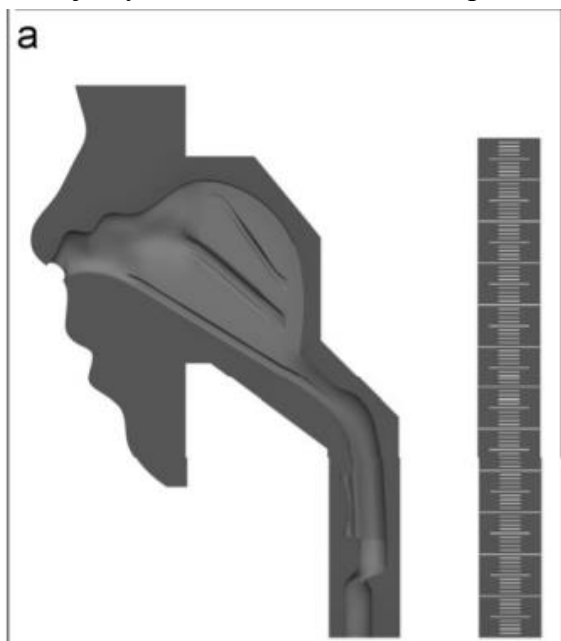
3.7.7 E. Javaheri a kol. (2013)

V roku 2013 bola publikovaná štúdia, ktorej hlavným autorom bol E. Javaheri, a popisovala vytvorenie idealizovaného modelu, ktorý napodobňuje priemernú depozíciu v nosných dýchacích cestách detí. Vytvorenie takéhoto modelu je komplexný problém a ide o kompromis medzi jednoduchosťou a presnosťou. Podľa (Liu et al. 2009) sa ako vhodná možnosť javilo preskúmať dosť veľké množstvo jedincov pre zachytenie značnej variability a následne vypočítať priemerné hodnoty charakteristických priereзов dýchacích ciest a na základe daných hodnôt zostaviť model s priemernou geometriou. Táto metóda však bola zamietnutá pre jej komplikovanosť a vysokú cenu. Alternatívou využitou v danej štúdii je zjednodušenie vlastností, ktoré nemajú veľký vplyv na depozíciu častíc. Pri depozícii mikrometrových častíc v horných dýchacích cestách je dominantným mechanizmom zotrvačná impakcia. Vo všeobecnosti sa dá povedať, že všetky geometrické vlastnosti spôsobujúce odklon prúdu vzduchu, môžu mať za následok vychýlenie častíc z tohto prúdu a teda usadenie na stenách dýchacích ciest. (Javaheri, Golshahi and Finlay 2013) Pred návrhom všeobecného modelu došlo k rozsiahlemu skúmaniu nosných geometrií získaných z CT snímok 10 detí vo veku 3 – 18 mesiacov, uvádzaných v práci (Storey-Bischoff, Noga and Finlay 2008). Pre stanovenie hlavných črt reálnych geometrií a navrhnutie idealizovanej verzie bolo preskúmaných 24 priereзов každého subjektu. Zobrazenie rozloženie týchto priereзов naprieč danou oblasťou je na obr. 15.



Obrázok 15: Rozloženie vybraných 24 priereзов dýchacích ciest. (Javaheri, Golshahi and Finlay 2013)

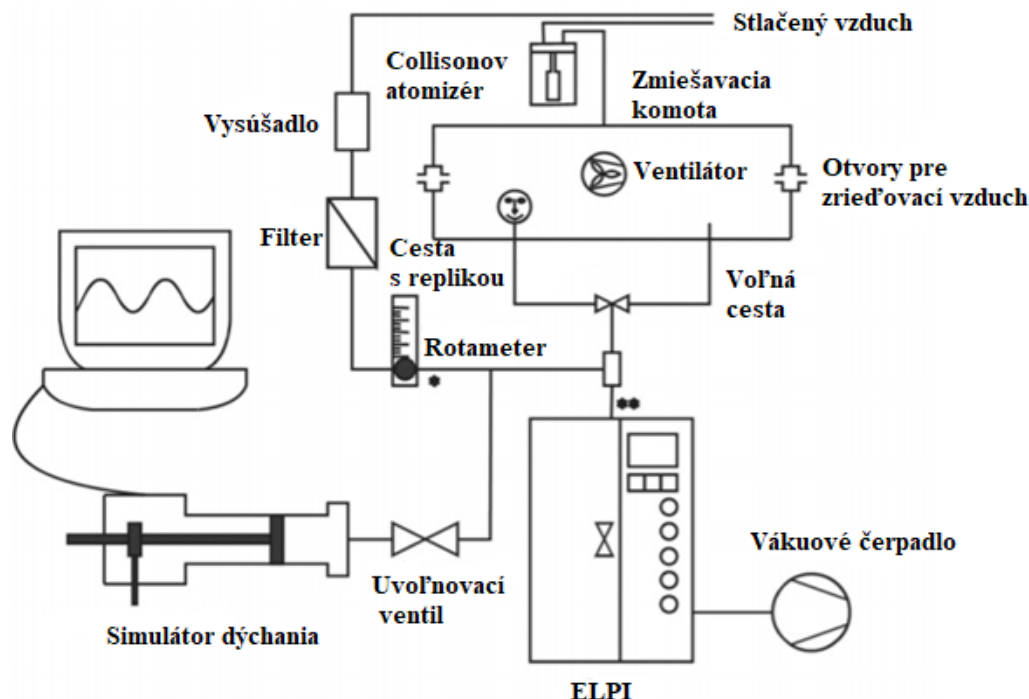
Idealizovaný model siahla od nozdier tesne po hrtan a tiež zahŕňal povrch tváre, vid' obr. 16. Idealizovaná nosná prepážka je tvorená ako plochá rovina umiestnená presne v strede a rozdeľuje nos na ľavú a pravú stranu a na rovnako veľké priechody. V modeli neboli zahrnuté vedľajšie nosné dutiny. Nosné mušle sú výstupky nepravidelného tvaru a vytvárajú úzke cestičky s nepravidelným prierezom. Prúdenie v týchto úzkych cestách je laminárne a prúdnicie nemajú výrazné zakrivenie. Táto nepravidelnosť priechodov by nemala mať významný vplyv



na celkovej depozícii, a teda v idealizovanom modeli mali tieto cesty pravidelný prierez. Oblasť za nosnými mušľami, teda oblasť nosohltanu a hrtanu je pomerne priama, a teda nepotrebuje veľa zjednodušení v porovnaní s oblasťou nosných mušľí. Tieto oblasti sa medzi subjektami líšia väčšinou vo veľkosti a zopár tvarovými detailmi. (Javaheri, Golshahi and Finlay 2013) Idealizovaný model by mal byť zostavený na základe priemerných hodnôt charakteristických rozmerov, pričom podľa (Storey-Bishoff, Noga and Finlay 2008) sú nosné dýchacie cesty detí najlepšie charakterizované pomerom objemu k povrchu dýchacích ciest, ak ide o depozíciu častíc vo veľkosti mikrometrov.

Obrázok 16: Vnútroštruktúra idealizovaného modelu nosných dýchacích ciest kojenca. Dielik priloženého pravítka je 1 mm. (Javaheri, Golshahi and Finlay 2013)

Na výrobu repliky bola použitá metóda rapid prototyping a ako materiál bol použitý plast. Pri meraniach boli použité častice jojobového oleja. Depozícia v idealizovanom modeli bola následne porovnaná s 10 existujúcimi replikami, ktoré boli vyrobené rovnakou metódou a z rovnakého materiálu. (Javaheri, Golshahi and Finlay 2013) Spomínaná metóda výroby bola v predchádzajúcej štúdii overená ako vhodná, nakoľko namerané dáta na modely dospelého človeka boli v súlade s dátami nameraných *in vivo*. (Golshahi, Noga, Thompson and Finlay 2011) Pri meraní bol do repliky dodávaný aerosól pri sínusových režimoch dýchania, ktoré predstavovali cyklické dýchanie detí. Na obr. 17 môžeme vidieť schému experimentálnej aparatury.



Obrázok 17: Schéma použitej aparatury. Upravené z: (Javaheri et al. 2013)

Častice jojobového oleja boli generované Collisonovým atomizérom a výsledný aerosól následne prúdil do zmiešavacej komory, kde je vdýchnutý replikou. Režim dýchania je generovaný počítačom riadeným generátorom pľúcnych vln (dýchacím prístrojom) a priemerná koncentrácia aerosólu je meraná pomocou elektrického nízkotlakového impaktoru. (Javaheri, Golshahi and Finlay 2013)

Výsledky merania depozície ukázali, že dáta merané na idealizovanom modeli sú porovnateľné s priemernými dátami 10 subjektov nameranými (Storey-Bishoff, Noga and Finlay 2008). Z toho plynulo, že zjednodušená geometria postačujúco zobrazí celkovú depozíciu v horných dýchacích cestách pre častice v rádoch mikrometrov. (Javaheri, Golshahi and Finlay 2013)

3.7.8 Borojeni a kol. (2014)

Štúdia zaoberajúca sa celkovou depozíciou v konduktívnej oblasti dýchacích ciest bola publikovaná v roku 2014 a jej hlavnou autorkou bola Azdeh A.T. Borojeniová. Zámerom daného výskumu bolo stanovenie vhodnej korelácie, ktorá by kvantitatívne predikovala

depozíciu mikrometrových častíc v horných konduktívnych dýchacích cestách detí. Do tejto doby, bolo vytvorených niekoľko štúdií popisujúcich depozíciu v horných dýchacích cestách detí, spomínané sú v tejto práci, no chýbali dáta popisujúce depozíciu v tracheobronchiálnej oblasti detí. (Borojeni et al. 2014) Existujú však vhodné korelácie pre predikciu depozície v tejto oblasti u dospelých (Finlay), a bolo navrhnuté rozšírenie týchto korelácií pre deti, avšak pre takúto extrapoláciu chýbala validácia.

Táto práca spočívala v meraní depozície aerosólu v replikách dýchacích ciest 11 detí a 5 dospelých, za účelom preskúmania, či korelácie vhodné pre dospelých budú schopné predikovať depozíciu v konduktívnej oblasti detí. Pre vytvorenie daných replík boli použité CT snímky hrude detí vo veku 2 – 8 rokov a dospelých vo veku 50 – 80 rokov, pričom samotný model bol vyrobený metódou rapid prototyping a ako materiál bol použitý akrylový plast. Repliky zahŕňajú priedušnicu, priedušky a končia 3. generáciou vetvenia, čo môžeme vidieť na obr. 18. Po zhotovení boli modely podrobené CT skenovaniu a pri porovnaní so skutočnými CT snímkami bola odlišnosť rozmerov menšia ako 5 %.



Obrázok 18: Anatomicky realistické modely tracheobronchiálneho stromu. Horných 5 replík prislúcha dospelým ľuďom a zvyšných 11 deťom. (Borojeni, Noga, Vehring and Finlay 2014)

Pri meraní boli použité monodisperzné častice DEHS⁴ generované kondenzačným monodisperzným aerosólovým generátorom a boli vo veľkostnom rozmedzí 3,5 – 5,5 μm . Zvolené boli práve kvôli ich stabilite a taktiež preto, že sú nehygroscopické. Častice boli následne miešané s filtrovaným riediacim vzduchom. Konštantný prietok bol generovaný pomocou vákuového čerpadla a u dospelých mal hodnoty 60 a 90 l/min. Pre monitorovanie priemerov bol použitý aerodynamický spektrometer častíc.

⁴ DEHS- Bis(2-ethylhexyl)ester kyseliny sebakovej

Celková depozícia bola definovaná ako :

$$\eta_{Total} = \frac{M_m}{(M_m + M_f)} \cdot 100 \quad (11)$$

kde M_m je hmotnosť častíc usadených v tracheobronchiálnej oblasti a M_f je hmotnosť depozície na všetkých výstupných filtroch, pričom ide o gravimetrickú meraciu metódu. (Borojeni, Noga, Vehring and Finlay 2014) Porovnania prebehli s existujúcou koreláciou uvádzanú (Chan and Lippmann 1980), ktorá predikovala depozíciu v každej generácii a mala tvar :

$$\eta_{Total} = 1 - \sum_{i=1}^3 (1 - \eta_i) \quad (12)$$

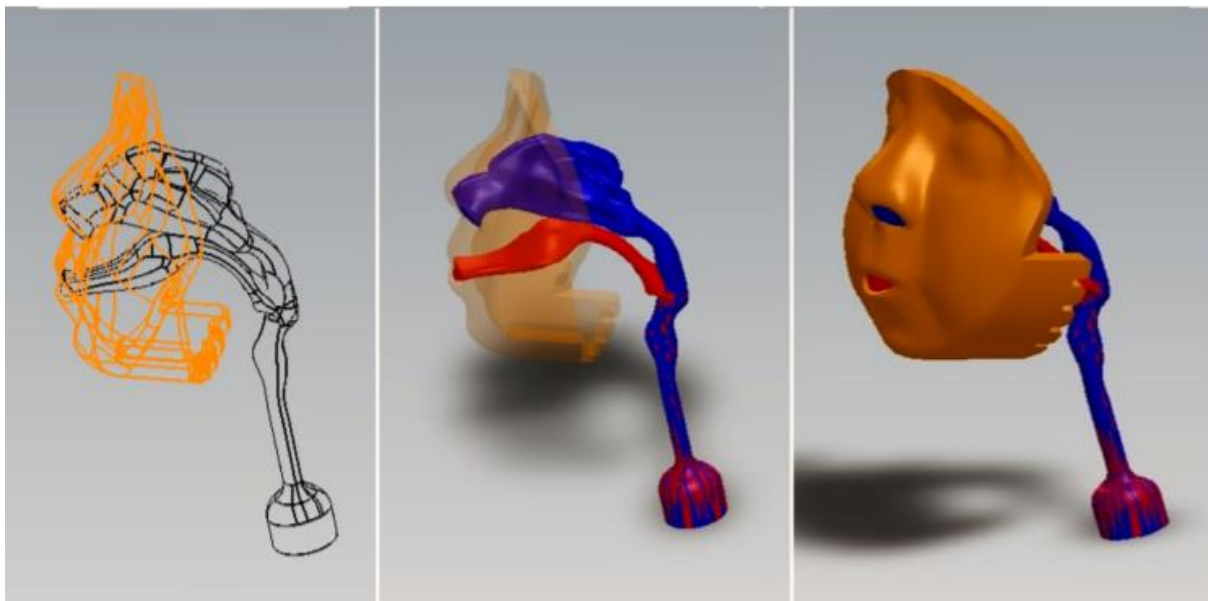
kde η_i je depozícia v jednotlivých generáciách. Z nameraných dát bolo vidieť, že depozícia v detských replikách je vyššia ako u dospelých pri rovnakom impakčnom parametre $d_a^2 Q$, čo potvrdilo očakávania, ktoré boli pred tým uvedené (Borojeni, Noga, Vehring and Finlay 2014; Oldham et al. 1997) Ďalej sa ukázalo, že aj napriek variabilite medzi subjektmi sa korelácia popísaná (Chan and Lippmann 1980) ukázala byť vhodná pre predikcie depozície v detských replikách.

3.7.9 Israel Amirav a kol. (2015)

V roku 2015 bola Israelom Amiravom publikovaná štúdia porovnávajúca dopravu liečebného aerosólu do pľúc kojencov pri nosnej, respektíve ústnej inhalácii. U dospelých a starších detí sa ako prioritný a efektívnejší spôsob dopravy liečiva do dolných dýchacích ciest považuje ústna cesta, a to najmä kvôli tomu, že v nose dochádza k väčším turbulenciám a vyššiemu odporu. Vo výskume (Chua, Collis, Newbury, Chan, Bower, Sly and Lesouef 1994) dospeli k výsledkom, že u detí starších ako 6 rokov sa do pľúc dostane pri inhalácii ústami 2- až 3-krát vyššia dávka ako pri inhalácii nosom. Ako bolo poukázané, u starších detí a dospelých, bola ústna cesta vhodnejšia pri aerosólovej terapii, najmä vďaka spomínanej vyššej účinnosti dopravy liečiva. Avšak chýbali dáta týkajúce sa tejto problematiky u kojencov a batoliat, a teda práve táto skupina sa stala predmetom záujmu tejto štúdie. (Amirav, Borojeni, Halamish, Newhouse and Golshahi 2015)

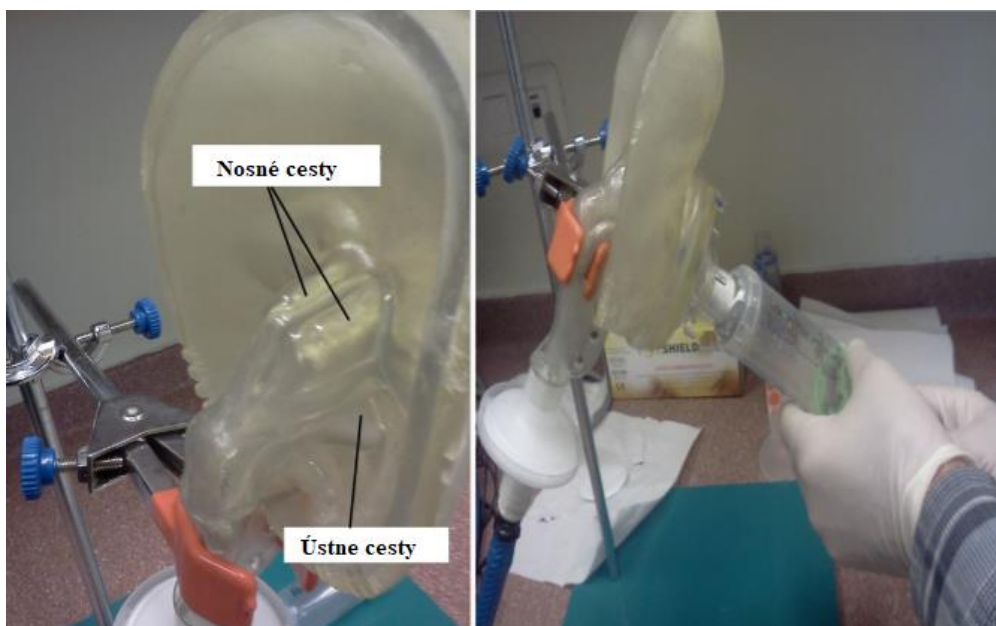
Experimentálne merania prebehli na 3 modeloch reprezentujúcich horné dýchacie cesty detí vo veku 5 (malý), 14 (stredný) a 20 (veľký) mesiacov. Vyrobené boli na základe CT snímok a pozostávali z nosných, ako aj z ústnych ciest a končili vstupom do trachey, pričom zhotovené boli metódou rapid prototyping. Model vo formáte STL pripravený pre tlač je vidieť na obr. 19. Modely obsahovali aj oblasť tváre, kde pri meraniach bol vždy sprístupnený iba vstup do daných dýchacích ciest a druhý bol utesnený tmelom. Teda pre určenie dávky aerosólu dopraveného cez ústne dýchacie cesty, boli zatmelené práve nozdry a naopak. Aerosól soľného roztoku bol generovaný Soft (Mist inhalátorom (SMI) Respimat® a značený bol rádioaktívnym izotopom technécia (^{99m}Tc). Jeho dávka predstavovala 15 μl . Aerosól bol ďalej dopravovaný

za využitia zásobníku VHC⁵, ktorý bol spojený s tvárovou maskou doliehajúcou na repliku, vid', obr. 20.



Obrázok 19: Navrhnutie kojeneckého modelu vo formáte STL. (Amirav 2015)

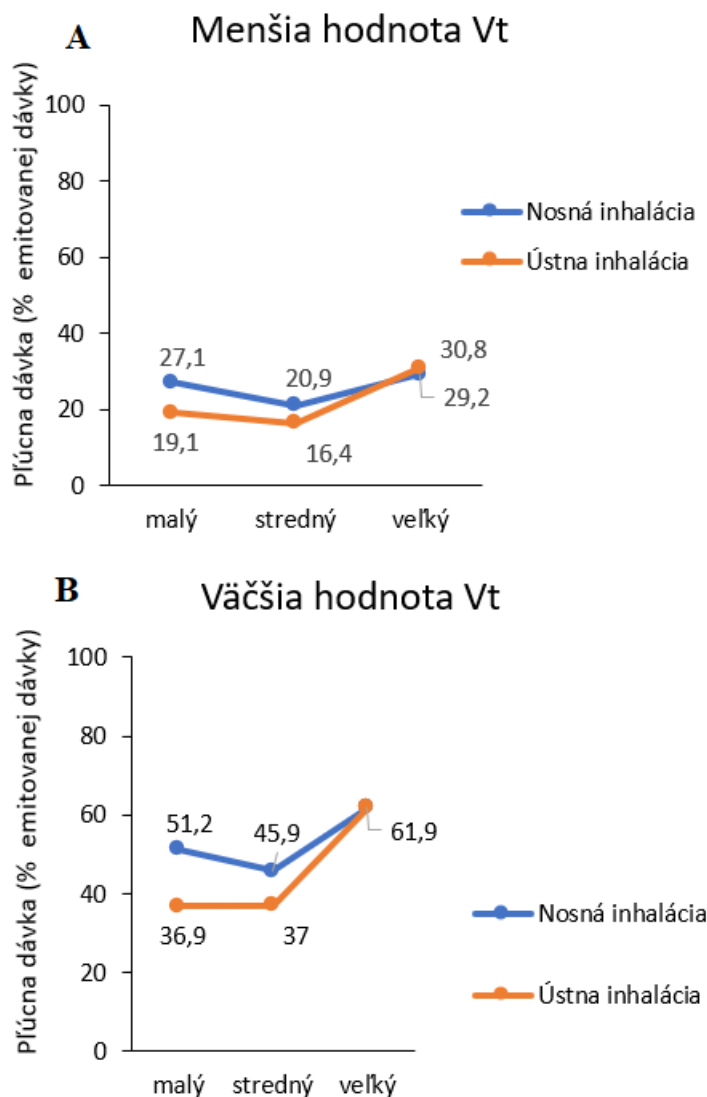
Počítačovo riadený simulátor dýchania generoval dva cyklické režimy dýchania, vhodné pre veľkosti detí, pričom pre každý subjekt boli použité dva dychové objemy. (Amirav, Borojeni, Halamish, Newhouse and Golshahi 2015) Pri malom modeli boli tieto dychové objemy $V_t = 50$ alebo 80 ml a frekvencia 40 nádycho/min; pri strednom modeli boli tieto parametre rovnaké ako pri malom modeli, a pri veľkom modeli boli dychové objemy $V_t = 80$ alebo 120 ml a frekvencia 30 nádycho/min, pričom tieto hodnoty boli zvolené na základe hodnôt uvádzaných v literatúre. (Fleming et al. 2011) Pre malý a stredný model boli generované prietoky o veľkostiach 4 a 6,4 l/min, čo odpovedalo priemerným prietokom pre dané dychové objemy a frekvencie. Pre veľký model boli tieto hodnoty 4,8 a 7,2 l/min. Množstvo aerosólu



Obrázok 20 zobrazuje 3D model uložený v aparátúre. Upravené z: (Amirav 2015)

⁵ VHC – valved holding chambers

zachyteného vo filtri na konci modelu (tracheálny otvor) predstavovalo dávku liečiva, u ktorej bolo považované že dosiahne dolné dýchacie cesty.



Obrázok 21: Porovnanie pľúcnej dávky dosiahnutej nosnou alebo ústnou inhaláciou medzi pri použití 3 rôzne veľkých modelov. Graf A) zodpovedá výsledkom pri menšom dychovom objeme a graf B) pri väčšom objeme. Upravené z: (Amirav 2015)

daného výskumu pomerne zásadné. Avšak limitáciami danej štúdie by mohlo byť, že modely daných vekových skupín boli vytvorené vždy z jedného jedinca, a teda nemusia úplne reprezentovať danú skupinu. (Amirav, Borojeni, Halamish, Newhouse and Golshahi 2015)

3.7.10 Borojeni a kol. (2015)

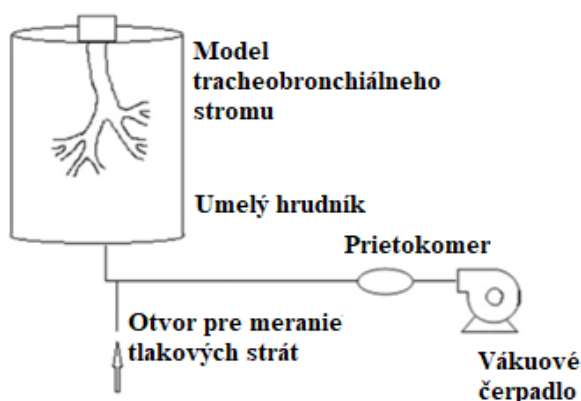
Pri popísaní mechanizmu dýchania zohráva významnú úlohu odpor dýchacích ciest. Ten úzko súvisí s tlakovými stratami a prietokom naprieč dýchacím traktom a často sa tieto vzťahy využívajú pri diagnostikovaní respiračných chorôb. Rozdiely odporov v dýchacích cestách

Na obr. 21 môžeme vidieť grafy vykresľujúce priemernú depozíciu na tracheálnom filtri ako percentuálnu časť z celkovej emitovanej dávky z inhalátora. Z nich môžeme vidieť, že pre malý a stredný model boli priemerné hodnoty pľúcnej dávky pri inhalácii nosom vyššie, ako pri inhalácii ústami. Pri veľkom modeli boli tieto hodnoty takmer v blízkej zhode, a teda vidíme, že rozdiely klesali so zvyšujúcim sa vekom. Taktiež je vidieť, že pľúcna dávka je vyššia pri vyššom dychovom objeme. Tlakové straty naprieč nosom boli výrazne nižšie ako naprieč ústami pre malý a stredný model a boli porovnateľné pre veľký model. Tlakové straty celkovo klesali so zvyšujúcim sa vekom.

Štúdia teda ukázala, že doprava liečiva do pľúc pri inhalácii nosom je u detí mladších ako 20 mesiacov účinnejšia, alebo aspoň rovnako účinná, ako pri inhalácii ústami. To je teda v rozpore s tým, čo bolo známe u starších detí a dospelých. Nakoľko deti sú približne do 18. mesiaca života odkázané na dýchanie nosom, sú výsledky

taktiež zohrávajú úlohu pri určení ventilácie medzi rôznymi regiónmi pľúc, čo následne ovplyvňuje regionálny transport plynu, a teda aj depozíciu inhalovaných aerosólov. Nakoľko sú teda tlakové straty významným parametrom a neexistovali rozsiahlejšie dáta popisujúce tieto vlastnosti pre deti, Borojeniová a kol. uskutočnili výskum, v ktorom popisujú merania celkových tlakových strát pri rôznych prietokoch naprieč replikami konduktívnych dýchacích ciest detí a dospelých. (Borojeni et al. 2015b) Experimentálne výsledky boli následne porovnané s analytickými predikciami, ktoré boli získané z dovtedy publikovaných modelov.

Pri meraniach boli použité rovnaké repliky, ktoré boli predstavené v skoršej časti práce (Borojeni, Noga, Vehring and Finlay 2014), a teda boli zhotovené pomocou metódy rapid prototyping na základe CT snímok od 5 dospelých a 10 detí vo veku 4 – 8 rokov. Ako materiál bol použitý akrylový plast (ABS). Tlakové straty naprieč replikami boli merané pomocou digitálneho tlakomeru. Schému zapojenia meracej trate môžeme vidieť na *obr. 22*. Tlakový ventil pred vstupom do modelu bol otvorený do atmosféry a dolný ventil bol umiestnený v potrubí medzi výstupom z modelu a vákuovým čerpadlom. Následne boli pomocou čerpadla simulované konštantné prietoky, ktoré u dospelých replík boli v rozsahu 15 – 90 l/min a u detských replík v rozsahu 2 – 60 l/min. Tlakové straty naprieč replikami sú následne určené ako rozdiel medzi tlakovými stratami nameranými v zapojení bez replík a s replikami. (Borojeni, Noga, Martin and Finlay 2015b) Namerané hodnoty boli následne porovnané s predpovedanými hodnotami, pri použití predošlých modelov odporu dýchacích ciest publikovaných v daných štúdiách (Katz et al. 2011; Pedley et al. 1970; van Ertbruggen et al. 2005).



Obrázok 22: Schéma aparatury využitej pri meraniach tlakových strát naprieč modelmi. Upravené z: (Borojeni 2015b)

Pre stanovenie rozmerov dýchacích ciest boli zmerané dĺžky a priemery každého segmentu, pričom dĺžka segmentu bola definovaná ako veľkosť strednice medzi dvoma bifurkáciami a priemer bol definovaný ako priemer hodnôt prierezov pozdĺž celej dĺžky segmentu meraných každé 2 mm. Hydraulický odpor R bol pre každý segment kvôli jednoduchosti definovaný ako

$$R = \frac{\Delta h}{Q^2} \quad (13)$$

kde Q je prietok naprieč dýchacími cestami a Δh sú hlavné straty vyjadrené v rozmeroch energie na jednotku hmotnosti ako pomer medzi tlakovými stratami v dýchacích cestách (Δp) a hustotou kvapaliny (ρ). (Borojeni, Noga, Martin and Finlay 2015b)

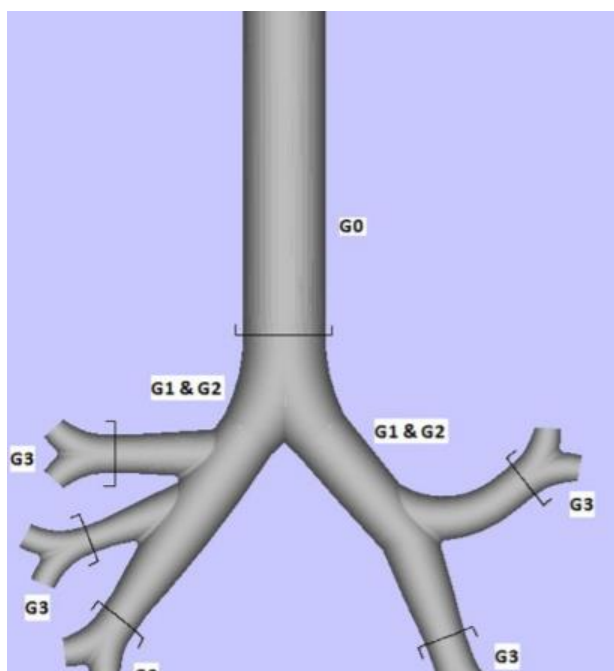
Pri porovnaní nameraných a vypočítaných tlakových strát naprieč dospelými replikami bolo zistené, že dochádza k pomernej zhode hodnôt medzi všetkými tromi výpočtovými

modelmi. K nejlepší zhodě naměřených dat však došlo při použití modelu od van Ertbrugena. Při dětech lepší zhodu vykazovali Katzov a Pedleyov model, přičemž všechny tři modely mají tendenci předpovídat menší hodnoty, ako boli namerané. Čo sa týka distribúcie prietoku u detí, ale aj dospelých, boli hodnoty podielu prietoku pre pravý pľúcny lalok vyššie. U dospelých išlo do pravej strany asi 58 %, čo bolo taktiež pozorované *in vivo* (Lumb 2021). V dětských replikách bolo toto percentuálne prerozdelenie asi 63 % pre pravú stranu. Obmedzením tejto práce bolo, že repliky neobsahovali horné dýchacie cesty, avšak to bolo v súlade s analytickými modelmi, ktoré tak isto nerátajú s hornými cestami. Tento výskum mal teda posloužiť pre správne vyberanie analytických modelov pre predikciu odporu v dýchacích cestách a distribúciu ventilácie u dospelých a detí. (Borojeni, Noga, Martin and Finlay 2015b)

3.7.11 Borojeni a kol. (2015)

V roku 2015 bola Azadeh Borojeniovou publikovaná ďalšia štúdia, ktorá popisuje navrhnutie repliky idealizovaných konduktívnych dýchacích ciest pre napodobenie priemernej depozície u detí vo veku 4 – 8 rokov. Existovali idealizované geometrie centrálnych konduktívnych dýchacích ciest dospelých (Delvadia et al. 2012; Zhang and Finlay 2005), ktoré boli používané na určenie približnej distribúcie aerosólu pri použití bežných, komerčne dostupných inhalátorov. Podobný model pre deti však nebol dostupný, čo iniciovalo Azadeh Borojeniovú a kol. k vytvoreniu takéhoto unikátneho modelu. (Borojeni, Noga, Martin and Finlay 2015b)

Práca sa opierala o predošlý výskum (Borojeni, Noga, Vehring and Finlay 2014), kde bola meraná depozícia v replikách konduktívnych dýchacích ciest detí vo veku 2 – 8 rokov, zhotovených na základe CT snímkov. Výsledky predošlej štúdie uvádzajú vyššiu depozíciu u mladších subjektov a taktiež variabilitu v depozičných dátach u subjektov rovnakého veku v dôsledku rozdielnej geometrie. Táto práca popisuje vývoj a validáciu idealizovaného modelu,



Obrázok 23: Schéma idealizovaného modelu dětských konduktivních dýchacích cest. (Borojeni 2015a)

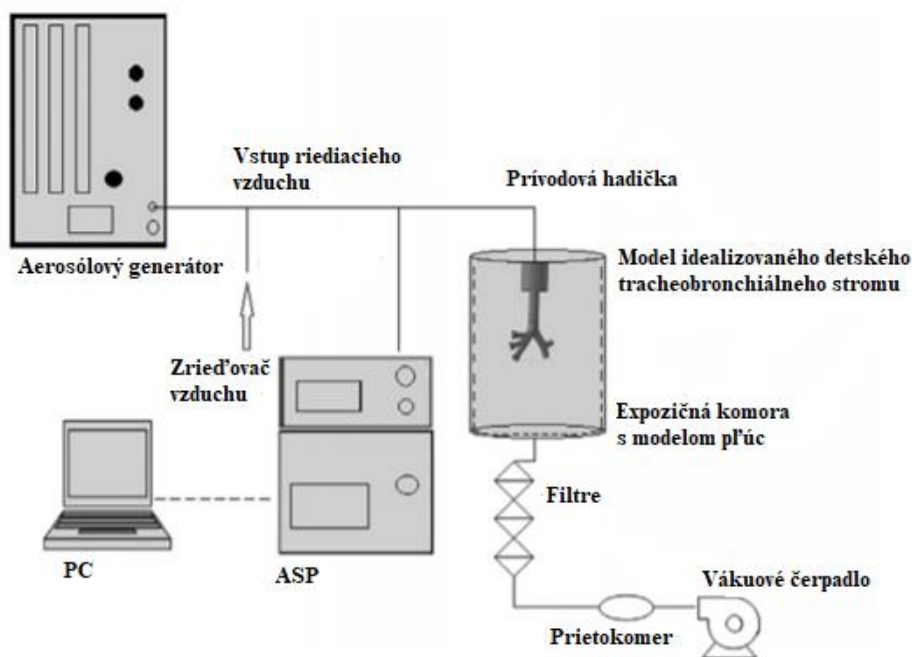
ktorý bol navrhnutý tak, aby poskytoval depozičnú účinnosť odpovedajúcu priemernej depozičii meranej na 10 replikách centrálnych konduktívnych dýchacích ciest detí vo veku 4 – 8 rokov pri vhodných prietokoch a veľkostiach častíc. Rozsah veku, pre ktorý je model vhodný, bol zmenšený na stanovených 4 – 8 rokov z dôvodu významných depozičných zmien u malých detí. (Borojeni et al. 2015a)

Na základe úspešnej zhody medzi nameranou depozičiou v replikách a analytickou predikciou popísanou (Chan and Lippmann 1980), ktorá bola pôvodne založená na experimentálnych meraniach depozície v odliatkoch dospelých dýchacích ciest sa došlo k záveru, že hlavné geometrické vlastnosti ovplyvňujúce depozičiou

v centrálných dýchacích cestách detí a dospelých sú rovnaké. Na základe týchto skutočností bol detský model vytvorený rovnomerným zmenšením dospelého modelu idealizovanej geometrie, ktorá bola popísaná v štúdií. (Zhang and Finlay 2005). Zmenšenie predstavovalo 56 % pôvodnej veľkosti dospeljej repliky. Model pritom pozostával z priedušnice, ktorá sa následne vetvila po 3. generáciu, čo môžeme vidieť na obr. 23.

Taktiež bola u neho preukázaná vhodná podobnosť medzi nameranou depozíciou a dátami *in vivo*. (Borojeni, Noga, Martin and Finlay 2015a; Zhang and Finlay 2005) Model bol vyrobený metódou rapid prototyping z akrylového plastového materiálu (ABS). Pri meraniach boli použité monodisperzné častice s veľkosťami priemerov 3,5; 4,5; 5 a 5,2 μm pri ustálenom nádychovom prietoku. (Borojeni, Noga, Martin and Finlay 2015a) Tento konštantný prietok bol 7,8 l/min a išlo o priemernú hodnotu 10 subjektov vo veku 4 – 8 rokov z predošlej štúdie. (Borojeni, Noga, Vehring and Finlay 2014)

Meracia aparatúra bola použitá rovnaká ako v práci (Borojeni, Noga, Vehring and Finlay 2014) a je zobrazená na obr. 24. Pozostávala z kondenzačného monodisperzného aerosólového generátora, ktorý generoval kvapôčky DEHS. Častice boli ďalej monitorované optickým zariadením – Aerodynamic Particle Sizer (ASP). Prúd nasávaného vzduchu bol následne zriedený v pomere 1:100, konštantný prietok bol zabezpečený vákuovým čerpadlom a na výstupe z repliky bol umiestnený prietokomer. (Borojeni, Noga, Martin and Finlay 2015a)



Obrázok 24: Schéma experimentálneho zapojenia pre meranie depozície v idealizovanom modeli tracheobronchiálneho stromu. Upravené z: (Borojeni, Noga, Martin and Finlay 2015a)

Celková depozícia bola meraná metódou gravimetrie a bola vyjadrená rovnako ako v predošlej práci *rovnícou (11)*. (Borojeni, Noga, Vehring and Finlay 2014)

Validácia modelu prebehla na základe porovnania s predošlým výskumom. (Borojeni, Noga, Vehring and Finlay 2014) Novovzniknutý idealizovaný model má niekoľko výhod, ako napríklad že vetvenia ležia v jednej rovine a teda geometria môže byť vyrobená na dve separátne polovice, čím sa uľahčí následný chemický rozbor. Experimentálne dáta potvrdili

konzistentnost' medzi nameranou depozíciou na idealizovanom modeli a priemernou depozíciou v 10 realistických replikách a teda sa javí ako vhodný nástroj k ďalšiemu výskumu. (Borojeni, Noga, Martin and Finlay 2015a)

3.7.12 Scott Tavernini a kol. (2017)

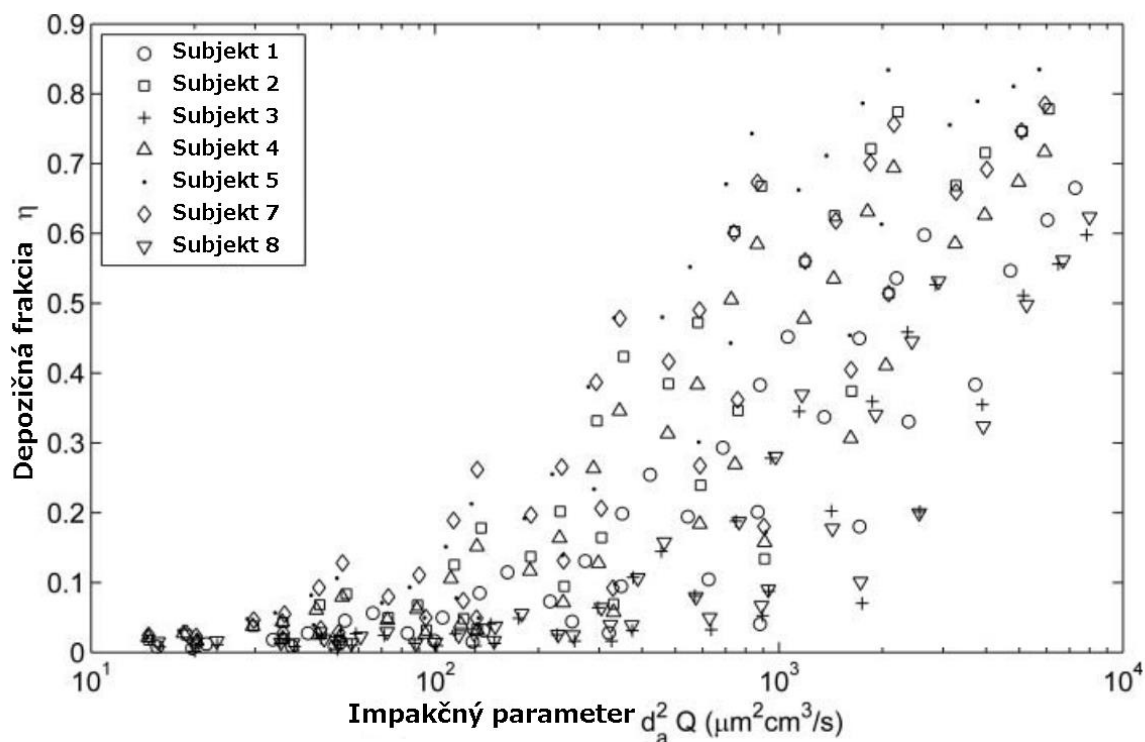
V nasledovanej štúdii, ktorej hlavným autorom bol Scott Tavernini sa výskumný tím z Alberty zameral na merania depozície mikrometrových častíc v nosných replikách novorodencov. Je potrebné pochopiť systém nosovej filtrácie, pretože daná veková skupina je odkázaná na dýchanie nosom. (Sasaki et al. 1977) V predošlom výskume (Storey-Bishoff, Noga and Finlay 2008) určili vhodnú koreláciu pre popis filtrácie v nosných dýchacích cestách detí vo veku 3 – 18 mesiacov, ako funkciu v závislosti na veľkosti častíc, prietoku pri nádychu a charakteristického rozmeru dýchacích ciest. Existujú však nejasnosti, či by daná korelácia bola po extrapolácii vhodná pre popis depozície u detí mladších ako 3 mesiace. Existovali už predošlé štúdie (Swift 1991; Zhou et al. 2014), ktoré popisovali merania nosnej depozície u detí tejto vekovej skupiny, avšak nebolo vyšetrené dostatočné množstvo subjektov, a teda nebola zachytená predpokladaná variabilita medzi jedincami rovnakého veku. Táto štúdia teda predstavuje depozičné charakteristiky 7 anatomicky realistických replík nosných dýchacích ciest novorodencov. Ďalej prezentuje koreláciu vhodnú pre popis priemernej nosnej filtrácie v danej populácii. (Tavernini et al. 2018b)

Nosné repliky boli zostrojené na základe CT snímok siedmych detí vo veku 5 – 79 dní a vyrobené boli metódou rapid prototyping a ako materiál boli použité fotopolyméry VeroBlack a VeroGray . Každý model pozostával z 3 častí. Prvá časť zachytávala oblasť tváre a dýchacie cesty po koniec nosnej prepážky (po nosnú chlopňu), druhá časť končila nosohltanom a posledná tretia časť zachytávala oblasť dýchacích ciest od nosohltanu cez hrtan až po tracheu. Model bol následne zoskrutkovaný a utesnený silikónom. Po zhotovení boli modely taktiež podrobené CT skenovaniu pre overenie správneho zachovania geometrie pri tlači. (Tavernini, Church, Lewis, Noga, Martin and Finlay 2018b)

Pri meraniach bol simulovaný cyklický režim dýchania, pričom využitá bola iba nádechová časť. Collisionovým atomizérom boli generované častice jojobového oleja s veľkosťami aerodynamických priemerov v rozsahu 0,53 – 5,54 μm , pričom MMAD bol 2,4 μm . Generovaný bol konštantný prietok o veľkosti 30 l/min. Depozícia bola meraná pomocou elektrického nízkotlakového impaktoru (ELPI) a bola určená na základe porovnania aerosólu prejdeho replikou a jednoduchou čistou trubicou (blank line). Depozičná frakcia v modeli bola následne daná vzťahom

$$\eta = \frac{C_{\text{blank}} - C_{\text{model}}}{C_{\text{blank}}} \quad (14)$$

Pri porovnaní nameraných depozičných dát s hodnotami uvádzanými (Storey-Bishoff, Noga and Finlay 2008) bolo vidieť v priemere asi o 12 % vyššiu depozíciu u novorodencov. Po vykreslení depozičnej frakcie voči impakčnému parametru boli pozorované veľké rozdiely v depozícii, spôsobené variabilitou medzi subjektami, čo môžeme pozorovať na obr. 25.



Obrázok 25: Depozícia v modeloch novorodených detí vyjadrená voči impakčnému parametru. Je vidieť veľkú variabilitu medzi subjektami. Upravené z: (Tavernini, Church, Lewis, Noga, Martin and Finlay 2018b)

Pre odstránenie vplyvu variability medzi subjektami bola empirická rovnica popisujúca depozíciu v príslušných modeloch novorodencov vyjadrená v závislosti na bezrozmerných číslach. Pričom najlepšie výsledky preukazovala rovnica obsahujúca Stokesovo, Reynoldsovo a Eulerovo podobnostné číslo. Eulerovo číslo súvisí s tlakovými stratami naprieč nosom, a teda aj s nosným odporom, a má tvar

$$Eu = \frac{\Delta P}{\rho_f v^2} = \frac{\Delta P \pi^2 D^2}{16 \rho_f Q^2} \quad (15)$$

kde ΔP sú tlakové straty naprieč nosom pri priemernom inhalačnom prietoku Q . Rovnica s najlepším popisom depozície mala tvar

$$\eta = 1 - (14590 / (14590 + Stk^{1,2201} Re^{1,7742} Eu^{1,5772}))^{0,3687} \quad (16)$$

a charakteristickým rozmerom je pomer objemu dýchacích ciest k jeho povrchu. (Tavernini, Church, Lewis, Noga, Martin and Finlay 2018b)

3.7.13 Tavernini a kol. (2018)

Idealizované modely horných dýchacích ciest sa preukázali byť vhodným nástrojom pre skúmanie inhalácie farmaceutických aerosólov. Spomínané modely určené pre orálnu inhaláciu dospelých sú popísané v (Grgic et al. 2004), taktiež v doterajšej práci boli takéto modely popísané pre staršie deti (Golshahi and Finlay 2012). Idealizovaný model reprezentujúci depozíciu v horných dýchacích cestách však nebol popísaný pre novorodencov.

Pre nich je typické nosné dýchanie, a teda aj podávanie liečiva sa aplikuje týmito cestami. Práve preto sa javila potreba vhodného idealizovaného modelu pre danú vekovú skupinu. Existovali už síce idealizované nosné dýchacie cesty vytvorené a hlbšie popísané (Javaheri, Golshahi and Finlay 2013), tie boli zostrojené na základe štúdie od (Storey-Bishoff, Noga and Finlay 2008), a teda na základe detských replík reprezentujúcich vek 3 – 8 mesiacov. Predošlý výskum od (Tavernini, Church, Lewis, Noga, Martin and Finlay 2018b) však poukázal na vyššiu depozíciu u novorodencov než u starších detí, a teda sa neočakáva, že model od (Javaheri, Golshahi and Finlay 2013) by mohol dostatočne presne zachytiť depozíciu u novorodencov. Nakoľko vyššie v práci popísaný Idealized Child Throat vznikol vhodným zmenšením Alberta Idealized Throat boli domnienky, že vhodným zmenšením Javaheriho idealizovaného detského modelu by mohol vzniknúť model, ktorý bol vhodný pre popísanie nosnej depozície u novorodencov. (Tavernini et al. 2018a)

V predošlej práci (Storey-Bishoff, Noga and Finlay 2008) uviedol, že charakteristický rozmer pri vyjadrení depozície v detských modeloch je vhodné zvoliť ako pomer objemu a povrchu ciest, nakoľko predstavuje najmenší rozptyl dát vychádzajúcich z variability medzi subjektami. Zámerom tejto práce ostávalo nájsť vhodný pomer, ktorým by mal byť model zmenšený. Bolo porovnaných niekoľko parametrov medzi novorodencami a kojenkami. Jedným z nich bolo porovnanie priemerných charakteristických rozmerov $D_{V/As}$. Ten mal u novorodencov hodnotu 0,906 mm, čo bola o 24 % menšia hodnota než u kojeneckého modelu, a teda navrhovaný zmenšovací faktor bol 0,76. Ďalším porovnávacím parametrom bol charakteristický rozmer podľa (Garcia, Tewksbury, Wong and Kimbell 2009), ktorý súvisel s tlakovými stratami. Ešte boli použité ďalšie 3 parametre, a to váha, výška a obvod hlavy. Tie následne dávali zmenšovacie faktory 0,82; 0,8; 0,77 a 0,84. Na základe týchto hodnôt boli nakoniec zvolené hodnoty 0,7 a 0,8. Následne boli dané modely, izotropne zmenšené v týchto pomeroch, vytlačené rovnakou metódou pri použití rovnakého materiálu ako v predošlej práci (Tavernini, Church, Lewis, Noga, Martin and Finlay 2018b). Pri meraniach bol taktiež zahrnutý aj pôvodný model a model zmenšený pomerom 0,6. Meracia aparátúra bola následne tiež rovnaká ako v predošlej práci.

Merania evokovali, že pre popis novorodencov je vhodný model zmenšený koeficientom 0,6, ba čo viac, preukázalo sa, že kojenčov lepšie reprezentuje model zmenšený koeficientom 0,8 ako pôvodný idealizovaný model uvádzaný (Javaheri, Golshahi and Finlay 2013). Tieto rozdiely boli pripisované zlepšeným podmienkam experimentu, najmä k zlepšeniu aparatury. Predpokladá sa, že pôvodný model by mal byť vhodný, avšak skorej pre batolátá vo veku 26 – 27 mesiacov, pričom tento fakt by si žiadal hlbší výskum pre verifikáciu.

Nakoľko sú všetky 4 modely použité v danej štúdii sú geometricky podobné, malo by byť možné nájsť vhodnú rovnicu, ktorá by zachytávala depozíciu vo všetkých 4 veľkostiach modelu za využitia bezrozmerných čísel. V predošlej práci bola depozícia v realistických replikách novorodencov vhodne popísaná rovnicou závisiacou nie len na Stokesovom a Reynoldsovom čísle, ale aj na Eulerovom. (Tavernini, Church, Lewis, Noga, Martin and Finlay 2018b) Táto rovnica však v tomto prípade nie je použiteľná, keďže tvar idealizovaných dýchacích ciest sa líši od realistických replík. Eulerovo číslo totiž zahŕňalo tvarové rozdiely v realistických replikách, a teda stráca význam v tejto veci, nakoľko ako bolo spomínané, idealizovaná geometria je vo všetkých 4 prípadoch geometricky rovnaká a je iba zmenšená. Vhodná rovnica

popisujúca depozíciu na modeli zmenšenom koeficientom 0,6 teda bola nájdená pri zahrnutí iba Stokesovho a Reynoldsovho čísla a má tvar :

$$\eta = 1 - \left(\frac{2,508 \cdot 10^6}{2,508 \cdot 10^6 - Stk^{1,933} Re^{1,3744}} \right)^{0,3228} \quad (17)$$

Charakteristický rozmer je vyjadrený ako podiel objemu a povrchu dýchacích ciest. Táto rovnica by mohla byť prínosná pre ďalšie experimenty. (Tavernini, Church, Lewis, Martin and Finlay 2018a)

3.8 Zhodnotenie predstavených modelov

Ako môžeme vidieť v doterajšej časti práce, vývoj modelov detských pľúc si prešiel značným progresom. Ten bol dosiahnutý najmä vďaka pokroku zobrazovacích vyšetrení ako sú CT a MRI. Ich rozlíšenie a celkovo ich dostupnosť mali výrazný vplyv na získavanie dát geometrie dýchacieho traktu, ktoré sú nevyhnutné pre tvorbu spomínaných modelov. Ďalej to bol práve výrazný posun v oblasti 3D tlače, ktorej pomerná jednoduchosť, cena, ale najmä presnosť mala dopad na zlepšenie možností výroby modelov.

Prvý spomínaný detský model (vek 1 mesiac) uvádzaný Phalenom a kol. bol zhotovený ako silikónový odliatok, pričom jeho rozmery boli určené škálovaním modelu dospelého na 50 %. Tento model bol značne idealizovaný a zjednodušený a zobrazoval nosnú dutinu od nozdier po nosnú chlopňu. Veľkosti použitých častíc pri meraniach boli 0,8 a 2,02 μm . Phalen vyvodil výsledky, že ako vhodný parameter na určovanie depozície by mohlo byť meranie tlakových strát a pri vhodných fyziologických prietokoch bola pri kludnom režime u detí rovnaká nosná depozičná účinnosť ako u dospelých. Pri strednej záťaži bola nosná dávka depozície oproti dospelým vyššia. (Phalen, Oldham and Mautz 1989)

V súvislosti so Swiftom a kol. boli spomenuté dva modely. Prvý pozostával z oropharyngu a bol vytvorený metódou vytaviteľného vosku z mŕtvol, reprezentoval vek 3,5 roku. V druhom prípade ide taktiež o odliatok, avšak tento krát bol zostrojený na základe dát MRI a zachytával oblasť od nosných dierok po hltan u 6 týždňového dievčatka. Použité častice mali d_{aer} v rozsahu 1 – 10 μm . Swiftove výsledky preukázali rovnakú depozičnú účinnosť v nosnej dutine pri kludovom dýchaní u detí ako aj dospelých. Ďalej poukázali na vyššiu depozíciu u detí v tejto oblasti pri použití rovnakých prietokoch ako u dospelých. Jeho výsledky teda určujú rovnaké poznatky k akým sa dopracoval Phalen za využitia jeho idealizovaného a zjednodušeného modelu. Výhodou Swiftovho modelu oproti Phalenovmu bolo rozšírenie o oblasť hltana, ktorý má byť významný z hľadiska depozície. (Svartengren et al. 1994) Na záver Swift ešte dodáva, že modely zostrojené na základe MRI snímok sú vhodnejšie, nakoľko eliminujú chyby vznikajúce pri odlievaní z mŕtvol v dôsledku postmortálnych zmien. (Swift 1991)

Cheng a kol. predstavili polyesterovo-živicové odlievané repliky horných dýchacích ciest zostrojených podľa MRI. Zachytávali oblasť od nosa po rozhranie nosohltanu a hltanu, a reprezentovali deti vo veku 1,5; 2,5; a 4 rokov. Použili veľkostné spektrum častíc v rozmedzí 0,0046 až 0,2 μm . Výsledky preukázali nárast depozície pri zmenšovaní veľkosti častíc, a taktiež znižovaní veku subjektov. Z toho vyplýva, že u malých detí je vyššie riziko vdýchnutia

kontaminantů z ovzduší. Výstupom ich merania bola taktiež rovnica pre určovanie účinnosti depozície v závislosti od difúzneho koeficientu, prietoku a koeficientu veku, vid' rovnica (2). Chengove modely oproti Phalenovému zachytávajú navyiac oblasť nosohltanu a boli zostrojené na základe dát MRI. Podobný princíp bol popísaný Swiftom. (Cheng, Smith, Yeh, Kim, Cheng and Swift 1995)

Jenssenová a kol. predstavili ich SAINT model zostrojený na základe CT snímok 9-mesačného dievčatka zobrazujúci oblasť od nosu po hlasivky a zhotovený pomocou 3D tlačí. Merania preukázali, že pľúcna dávka klesá s rastúcim dychovým objemom. Oproti Phalenovému modelu je najväčšie pozitívum, že rozmery sú priamo získané z CT snímok žijúceho jedinca. (Janssens, De Jongste, Fokkens, Robben, Wouters and Tiddens 2001) Významným sa preukázalo byť aj obsiahnutie pharyngeálneho a laryngeálneho regiónu, nakoľko ide o dôležité lokality depozície pred vstupom do dolných dýchacích ciest. (Svartengren, Lindestad, Svartengren, Bylin, Philipson and Camner 1994) V porovnaní s modelom D.L. Swifta vyrobeného metódou vytaviteľného vosku z mŕtvol by mal byť taktiež presnejší, nakoľko sa nevedelo ako postmortálne zmeny ovplyvnia rozmery ciest. Swiftov model tak isto pozostáva iba z oropharyngu, a teda je vhodný pre deti, ktoré sú schopné dýchať ústami a zhruba staršie ako 3 roky. Nevýhodou modelu SAINT bolo, že dávky museli byť merané nepriamo, nakoľko materiál, z ktorého bol model vyrobený, interferoval so signálom HPLC, a preto bolo navrhované zvoliť inertnejší polymér. (Janssens, De Jongste, Fokkens, Robben, Wouters and Tiddens 2001)

Smith a kol. zostrojili repliky tracheobronchiálnej oblasti na základe dát získaných pri pitvách. Reprezentovali 3, 16 a 23 ročných jedincov. Vyrobené boli ako silikónovo-gumené odliatky a obsahovali oblasť laryngu, trachey a 5 až 8 generácií vetvenia. Použité boli častice o veľkostiach 1,75; 10 a 40 nm. Merania poukázali na rastúcu depozíciu v súvislosti so znižujúcimi sa veľkosťami častíc. Išlo doteraz o prvé detské modely popisujúce túto oblasť. (Smith, Cheng and Yeh 2001)

Minocchieri a kol. predstavili ich PrINT model zhotovený 3D tlačou, podľa MRI snímok predčasne narodeného chlapca (32 týždeň tehotenstva). Zobrazoval oblasť začínajúcu nozdrami a končiacu 4 mm pod hlasivkami. Častice použité pri meraniach mali MMAD 3,12 μm . Výsledky poukázali na znižujúcu sa pľúcnu dávku pri zvyšujúcich sa prietokoch. Toto bolo pozorované aj pri SAINT modeli. Bolo však zistené, že u predčasne narodených detí je táto dávka nižšia, ako u 9 mesačného dieťaťa, avšak pri modeli SAINT bol použitý sínusový režim dýchania a v danej štúdii bol konštantný nádychový tok bez výdychu, a teda pre porovnanie boli tieto výsledky podelené dvomi. Otvorenými otázkami ostávali byť vplyvy rozdielnych režimov dýchania a veľkostí častíc použitých aerosólov. (Janssens, De Jongste, Fokkens, Robben, Wouters and Tiddens 2001; Minocchieri, Burren, Bachmann, Stern, Wildhaber, Buob, Schindel, Kraemer, Frey and Nelle 2008)

Storey-Boshoff a kol. uskutočnili merania na jedenástich replikách nosných dýchacích ciest detí vo veku 3 – 18 mesiacov. Zachytávali oblasť od nozdier a končili za hrtanom. Vyrobené boli podľa CT snímok pri použití metódy rapid prototyping. Použité častice boli vo veľkostnom rozsahu 0,8 – 5,3 μm s MMAD 3,2 μm . Merania ukázali, že pri zvyšujúcom sa impakčnom parametri $d_a^2 Q$ rastie depozícia v modeli, a teda bude dosiahnutá nižšia pľúcna dávka. To súhlasí s tým, čo bolo pozorované Janssenovou aj Minocchierim. Ďalej sa im podarilo vytvoriť matematickú rovnicu závislú na Reynoldsovom a Stokesovom čísle, ktorá má vhodné

popisovat depozici u dětí ve věku 3 – 18 měsíců, vid' rovnice (3). Výhodou spomínaného modelu je, že se skládá z 2 částí a je možné určit depozici zvlášť pro každou oblast. Další pozitivum je, že bylo využité rozsáhlejší spektrum replik a na základě toho byla pozorovaná značná variabilita mezi subjekty. (Storey-Bishoff, Noga and Finlay 2008)

Na rovnakých modeloch, skoršie použitých Storey-Bishoffom, merala Golshahi správanie sa ultrajemných častíc v rozsahu 13 – 100 nm. Výstupom práce boli dve rovnice (4) a (5), na základe ktorých je možné určovať nosnú depozíciu u detí 3 – 18 mesiacov vystavených ultrajemným časticiam. Ďalej bolo preukázané, že pri použití cyklických prietokov bol ich vplyv na depozíciu malý, pričom depozícia získaná pri konštantnom prietoku bola nižšia. Došlo k zhode s výsledkami Chenga (1995), a síce, že depozícia narastá pri znižujúcom sa veku jedinca a znižujúcom sa priemere častíc. Rovnice vytvorené Golshahi (2010) sú závislé od troch bezrozmerných čísel, pričom tie v sebe zahŕňajú difúzny parameter a vlastnosti prietoku, a teda rovnaké parametre ako uvádza Cheng (1995). Rozdielom je nahradenie Chengovho koeficientu veku charakteristickým rozmerom. Rozsiahlejšie porovnanie vytvorených rovníc Golshahi (2010) a Chenga (1995) je však nad rámec bakalárskej práce. (Golshahi, Finlay, Olfert, Thompson and Noga 2010)

Repliky detí (4 – 14 rokov), predstavené v práci (Golshahi, Noga, Thompson and Finlay 2011), boli zostrojené na základe CT snímok, vyrobené boli metódou rapid prototyping a začínali tvárou a končili v hornej časti trachey. Pri práci boli použité častice 0,5 – 5,3 μm . Výhodou daných replík bolo, že hltan a hrtan boli zhotovené ako samostatné časti. Merania poukázali na nárast depozície pri zvyšovaní veľkosti častíc a prietokov. Tieto javy boli pozorované aj v predošlých, vyššie uvedených štúdiách, popisujúcich depozíciu mikrometrových častíc v horných dýchacích cestách. Výhodou daného výskumu bolo využitie širokej variability subjektov, a tiež vytvorenie rovnice pre popis depozície, vid' rovnica (6). (Golshahi, Noga, Thompson and Finlay 2011)

Repliky orofaryngeálnych dýchacích ciest (ústna dutina, hltan, hrtan, horná časť trachey) boli prvýkrát predstavené Golshahi (2012). Vyrobené boli pomocou 3D tlače (rapid prototyping) a podľa CT snímok detí vo veku 6 – 14 rokov. Použité boli častice v rozsahu 0,5 – 5,3 μm . Zistená bola vyššia ústna depozícia u detí ako u dospelých pri konštantných prietokoch. Výstupom práce boli rovnice pre popis depozície v danej oblasti vid' (8) a (9), pre spomínanú vekovú skupinu detí. (Golshahi, Noga and Finlay 2012) Dáta tejto štúdie boli následne využité na vytvorenie idealizovaného modelu „Idealized Child Throat“. Jeho výhodou je, že neurčuje depozíciu konkrétneho dieťaťa, ale je použiteľný pre širšiu vekovú skupinu pri uvažovaní primeranej chyby. (Golshahi and Finlay 2012)

Nadväznosťou na túto prácu bol výskum Golshahi (2013), kde boli použité rovnaké repliky a konštantný prietok bol nahradený cyklickým režimom dýchania. Výsledky preukázali vyššiu depozíciu pri cyklickom dýchaní, pričom pre najnižší z použitých prietokov ($Q = 11,5 \text{ l/min}$) bol tento rozdiel významný. To neplatilo pri najvyššom použitom prietoku ($Q = 16,2 \text{ l/min}$). Významné rozdiely taktiež neboli ani pri použití idealizovanej geometrie „Idealized Child Throat“. Prínosom bolo taktiež vytvorenie rovnice pre popis depozície pri cyklickom dýchaní, vid' rovnica (10). (Golshahi, Vehring, Noga and Finlay 2013)

Javaheri a kol. vytvorili idealizovaný model, na základe práce (Storey-Bishoff, Noga and Finlay 2008), ktorý mal byť určený na predikcie depozície pre deti vo veku 3 – 18 mesiacov.

Výhodou takéhoto modelu je jeho univerzálnost, a teda nepopisuje depozíciu pre jedného konkrétneho jedinca, ale istú vekovú kategóriu (3 – 18 mesiacov). (Javaheri, Golshahi and Finlay 2013)

Borojeni a kol. zostrojili modely na základe CT snímok detí (2 – 8 rokov), pričom výroba prebehla za využitia rapid protoyping. Zachytávali oblasť od trachey po 3. generáciu vetvenia. Veľkosti častíc, použitých pri meraniach boli v rozsahu 3,5 – 5,5 μm a boli využité konštantné prietoky. Depozícia v danej oblasti bola vyššia u detí než u dospelých, pričom pre obe skupiny rástla so zvyšujúcim sa impakčným parametrom. Smithove (2001) repliky trancheobronchiálnej oblasti boli oproti daným modelom rozšírené o hrtan a niekoľko ďalších generácií vetvenia. Tie však pravdepodobne nebolo možné dostatočne zachytiť pri CT skenovaní, z dôvodu ich malých rozmerov. Otázkou ostáva ako ovplyvnili postmortálne zmeny pitevné dáta, podľa ktorých boli zostrojené Smithove repliky. Borojeni a kol. disponujú širším množstvom replík, a teda sú schopní predikovať depozíciu pre širšiu vekovú škálu. Taktiež využili 3D tlač, pri ktorej je možno dosiahnuť presných výsledkov. Porovnanie nameraných dát však nie je možné nakoľko výskumy pracovali s inými veľkosťami častíc. Borojeni a kol. navyše potvrdili vhodnosť využitia výpočtovej rovnice od (Chan and Lippmann 1980), viď *rovnica (11)* a *(12)*. (Borojeni, Noga, Vehring and Finlay 2014) Spomínané repliky boli využité aj v ďalšej práci, ktorá popisovala prerozdelenie prietokov medzi jednotlivými vetvami. Výsledok preukázal vyšší prietok v pravom pľúcnom laloku (63 %). (Borojeni, Noga, Martin and Finlay 2015b) Najväčším prínosom bolo vytvorenie idealizovanej geometrie, ktorá mala určovať priemernú depozíciu v trancheobronchiálnej oblasti pre 2 – 8 ročné deti. (Borojeni, Noga, Martin and Finlay 2015a)

Amirav a kol. predstavili 3 modely (5, 14 a 20 mesačných detí) vytvorené podľa CT snímok za využitia 3D tlače. Obsahovali ústne aj nosné dýchacie cesty a končili pred vstupom do trachey. Výsledky preukázali vyššiu pľúcnu dávku aerosólu pri inhalácii nosom v porovnaní s ústnou inhaláciou pre mladšie deti. Tieto rozdiely klesali s pribúdajúcim vekom, pričom vo veku 20 mesiacov boli metódy podania liečiva takmer ekvivalentné. Ide o zásadný poznatok, nakoľko pre deti je približne do 18 mesiaca života typické dýchanie nosom. (Amirav, Borojeni, Halamish, Newhouse and Golshahi 2015)

Tavernini a kol. sa zamerali na vekovú skupinu novorodencov. Na základe CT snímok zostrojili 7 replík reprezentujúce deti vo veku 5 – 79 dní, pričom boli vyrobené 3D tlačou. Výhodou modelu bolo, že bol zložený z troch separátnych častí, a teda mohol merať regionálnu depozíciu v oblastiach od nosnej prepážky po nosnú chlopňu, druhá časť končila nosohltnom a tretia časť bola od nosohltnu po tracheu. Merania prebehli pri cyklickom režime dýchania a použité častice mali veľkosti 0,53 – 5,54 μm . (Tavernini, Church, Lewis, Noga, Martin and Finlay 2018b) U novorodencov bola v priemere asi o 12 % vyššia depozícia oproti kojencom, s ktorými pracovali Storey-Bishoff (2008). Celkovo bolo poukázané na nárast depozície v horných dýchacích cestách pri znižovaní veku, ak boli použité častice v rádoch mikrometrov. (Janssens, De Jongste, Fokkens, Robben, Wouters and Tiddens 2001; Minocchieri, Burren, Bachmann, Stern, Wildhaber, Buob, Schindel, Kraemer, Frey and Nelle 2008; Storey-Bishoff, Noga and Finlay 2008; Tavernini, Church, Lewis, Martin and Finlay 2018a) To súvisí s mechanizmom impakcie, ktorej vplyv rastie pri znižujúcich sa prierezoch ciest. Pozitívom Taverniniho práce bolo aj vytvorenie rovnice pre popis depozície v danej oblasti pre novorodencov, viď *rovnica (16)*. Tavernini a kol. neskôr tiež uviedli idealizovaný

model, ktorý vznikol škálovaním Javaheriho modelu. Taktiež zistili, že Javaheriho pôvodný model je vhodnejší pre staršie deti ako pôvodne uvádzal (26 – 27 mesiacov), pričom pre deti staré 3 – 18 mesiacov je model zmenšený faktorom škálovania 0,8 a pre novorodencov (5 – 79 dní) faktorom 0,6. Ďalej predstavili rovnicu pre popis depozície v danom idealizovanom modeli novorodencov. (Tavernini, Church, Lewis, Martin and Finlay 2018a)

Ako môžeme vidieť, v posledných rokoch vzniklo niekoľko rôznych modelov detského respiračného traktu. U neskorších prevládalo získavanie dát z CT snímok, ktoré disponujú značnou kvalitou. Ďalej, pôvodné odlievanie bolo nahradené 3D tlačou, ktorá zabezpečuje potrebnú presnosť a je cenovo dostupná. Modely sa ukázali byť vhodným nástrojom na meranie a popis depozície u detí a dopĺňajú tak chýbajúce *in vivo* dáta. Pre ďalšie výskumy správania sa aerosólov v detských dýchacích cestách je daná *in vitro* metóda nevyhnutná.

4 Praktická část – dětský VUT model

Praktická část bakalářské práce pozostávala z měření usazování částic v realistickém modelu dětských plic a následného vyhodnocení získaných výsledků. Tento model byl vytvořený pod záštitou odboru termomechaniky a techniky prostředí (OTTP), EÚ FSI VUT v Brně. Depozice byla určena na základě metody fluorimetrie a experiment probíhal v daných krocích:

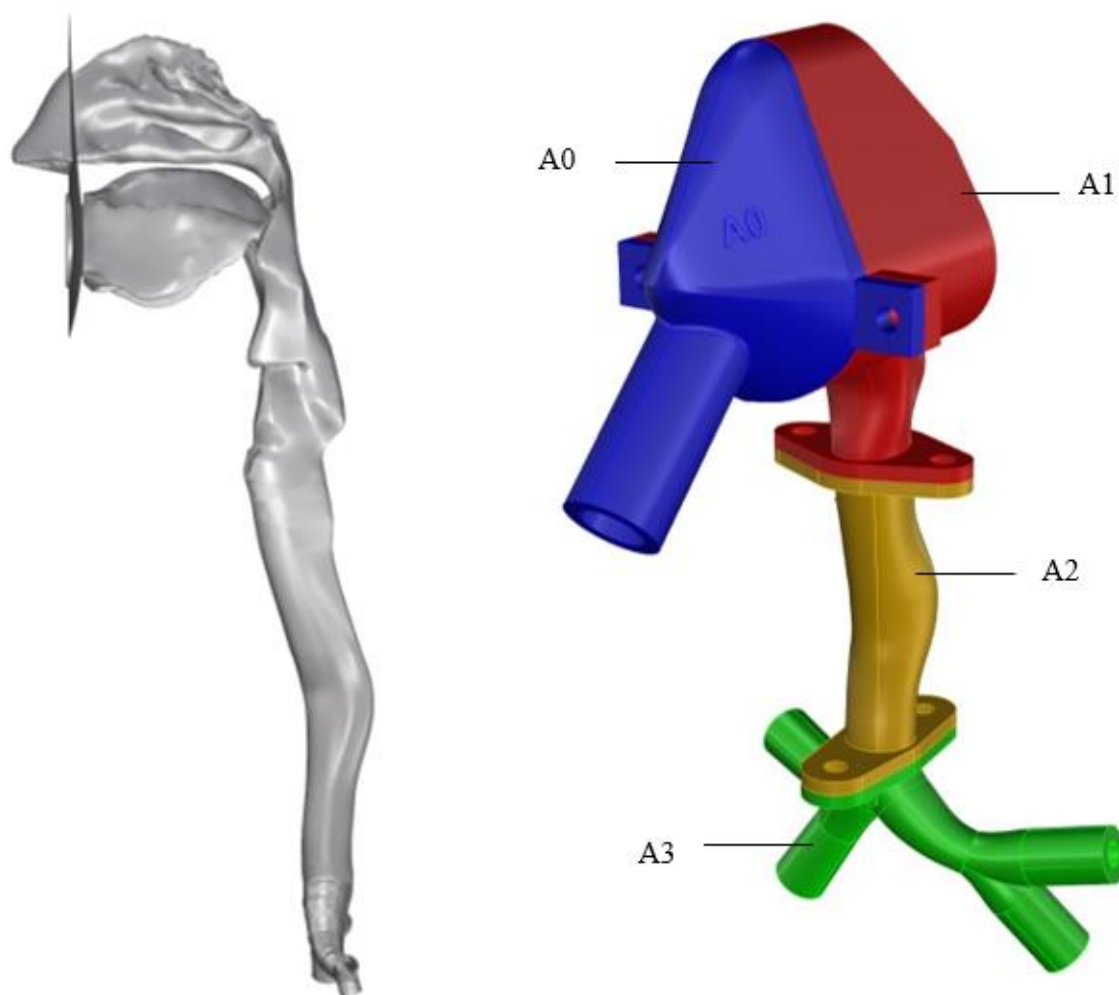
- namíšení roztoku,
- nastavení přetoků,
- aplikování aerosólu do modelu,
- vymývání segmentů,
- měření intenzity fluorescence
- vyhodnocení výsledků,

ktoré sú podrobnejšie popísanie je v nasledujúcich podkapitolách.

4.1 Realistický model dětských plic

Ako bolo spomínané v rešeršnej časti práce, skúmanie a určovanie depozície inhalovaných částic v plicích je důležitým faktorem nejen z hlediska toxikologických hrozeba, ale takéž zohráva významnou úlohu v napredování farmacie a medicíny, naolko inhalační léčba je zaužívanou metodou na boj s radem respiračních chorob a zlepšení její efektivity by bolo přínosom. Když výskum *in vivo* (měření na ľudských dobrovolníkoch) nie je z humánných důvodů možné uskutočňovat na dětech, *in vitro* metody sú výhodnou alternativou, najmä pre ich cenu a opakovatelnost měření. Z těchto důvodů vznikol aj spomínaný model reprezentující dítě a vo věku 5 rokov.

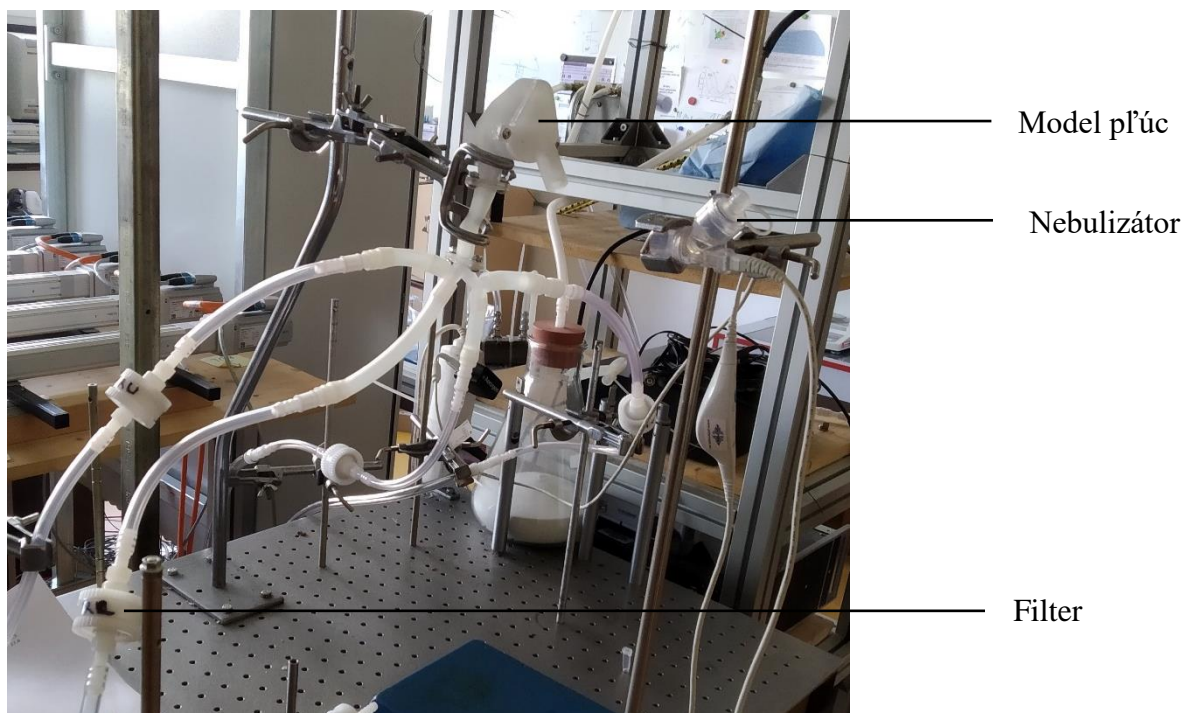
Jeho tvorba spočívala vo vhodnom škálování už existujícího modelu dospělého člověka dostupného na OTTP, FSI VUT v Brně. Původný dospělý model pozostával s nosnej dutiny, ústnej dutiny, nosohltanu, hrtanu a tracheobronchiálního stromu po sedmu generácii větvení. (Lizal et al. 2012) Na základě informací z článku o rozměrech dětských dýchacích cest (Dave et al. 2019) bol nakoniec pre škálování vybraný přístup od (Griscom and Wohl 1986), který pracuje s rozměry trachey. Její velikost je v danom zdroji uváděná ako vzdálenost mezi *carinou* prvej bifurkace a hlasivkami. Pre dospělý VUT model bola táto vzdálenost 136 mm a vyššie uvedený zdroj uvádza túto vzdálenost pre 5-ročné dítě 73 mm. Na základě poměru těchto rozměrů bol určený faktor škálování, podľa ktorého bola následne zmenšená verzia dospělého modelu. Dálej tiež došlo k redukci tracheobronchiálního stromu zo sedmých generacií větvení na dve. Model je celkovo vyrobený zo 4 separátnych částí (A0, A1, A2, A3), ktoré sú následne zoskrutkované do jedného celku. Toto rozdelenie bolo navrhnuté, aby bolo možné určovat regionální depozici. Prvá část s označením A0 reprezentuje tvárovou masku, část A1 zachytáva oblast od vstupu do ústnej, respektive nosnej dutiny a končí hrtanom, A2 reprezentuje tracheu a A3 oblast větvení. Model môžeme vidieť na *obr. 26*.



Obrázok 26: Zobrazenie vnútornej geometrie modelu dýchacích ciest 5-ročného dieťaťa (vľavo); zobrazenie vonkajšieho tvaru modelu (vpravo). Oblasť A0 reprezentuje tvárovú masku, A1 horné dýchacie cesty, A2 tracheu a A3 oblasť vetvenia.

4.2 Popis merania

Pred samotným meraním bol model zložený do jedného kusu a došlo k utesneniu spojov pomocou silikónu. Model bol následne zavedený do meracej trate, vid' obr. 27. Na vetvy z oblasti A3 boli pripevnené hadice s filtermi, pričom depozícia na týchto filteroch mala reprezentovať množstvo aerosólu dopraveného do jednotlivých pľúcnych lalokov. Nakoľko pľúca sú tvorené piatimi lalokmi a model obsahuje 4 vetvy, pravá dolná vetva reprezentuje súčasne pravý dolný aj stredný lalok. Výstupy z filtrov ďalej pokračovali do prietokomerov, ktorých výstupy boli spoločne napojené na čerpadlo. Po zostavení meracej trate bol namiešaný roztok fluorescenčného farbiva o koncentrácii 100 µg/ml.



Obrázok 27: Uloženie modelu v aparátúre použitej pri meraniach.

Pred začatím samotného merania bolo potrebné správne nastavenie prietokov Q . Tie boli vypočítané podľa pomeru nádychu a celkovej doby dychového cyklu pri kludnom dýchaní. Podľa (Hmeidi et al. 2018) bol pre deti vo veku 2 – 12 rokov (54 subjektov) tento pomer $T_i/T_{tot} = 0,42$. Ďalej pre 5-ročné dieťa (Roy and Courtaý 1991) uvádza veľkosť respiračnej frekvencie $RR = 25 \text{ brpm}$, a dychový objem $V_t = 0,210 \text{ l/min}$. Celkový čas trvania dychového cyklu $T_{tot} = 2,4 \text{ s} \rightarrow T_i = 1,008 \text{ s}$, z čoho dostávame použitý konštantný prietok $Q = 12,5 \text{ l/min}$. Ten bol následne rozdelený medzi laloky na základe údajov o prerozdelení prietokov u dospelého jedinca, viď Tab. 1. (Jahani et al. 2015)

Tabuľka 1: Prerozdelenie prietokov medzi jednotlivé pľúcne laloky 5 -ročného dieťaťa, pri zachovaní rovnakých pomerov, aké boli u dospelého človeka

Prerozdelenie prietokov [l/min]	
Celkový prietok	12,5
Pravý horný lalok (RUL)	2,61
Pravý stredný lalok (RML)	1,29
Pravý dolný lalok (RLL)	2,86
Ľavý horný lalok (LUL)	3,16
Ľavý dolný lalok (LLL)	2,58

Ako bolo spomínané vyššie, pravá dolná vetva detského modelu reprezentuje pravý dolný aj stredný lalok, a teda ide ňou súčet týchto prietokov. Finálne prerozdelenie je v Tab. 2.

Tabuľka 2: Finálne prerozdelenie prietokov medzi štyri vetvy modelu 5-ročného dieťaťa

Prerozdelenie prietokov [l/min]	
<i>Celkový prietok</i>	12,5
<i>Pravý horný lalok (RUL)</i>	2,61
<i>Pravý dolný lalok (RLL)</i>	4,15
<i>Ľavý horný lalok (LUL)</i>	3,16
<i>Ľavý dolný lalok (LLL)</i>	2,58

Po správnom nastavení trate bol zavedený nebulizátor Aerogen® Solo, naplnený pripraveným roztokom. Umiestnený bol vo vzdialenosti 8 cm od vstupu do modelu. Spustením nebulizátora začalo meranie a trvalo po dobu 20 minút. Častice boli generované do okolitého vzduchu, odkiaľ boli nasávané do modelu. Ich MMAD bol 11,5 µm s geometrickou štandardnou odchýlkou (GSD) 1,5 µm. Po uplynutí časového intervalu bolo dávkovanie aerosólu pozastavené a model bol vyčistený z vonkajšej strany, nakoľko mohol obsahovať časť aerosólu. Následne došlo k rozobratiu modelu a jeho postupnému vyplachovaniu. Štyri rozoberateľné časti boli vyplachované ručne vo vopred definovanom objeme 20 ml. Štyri hadice s filtrami, reprezentujúce laloky, boli vyplachované v ultrazvukovej čističke po dobu 5 minút. Depozícia bola následne meraná metódou fluorimetrie, kde vopred nakalibrovaný fluorometer Quantus™ meral intenzitu fluorescencie vzoriek vytvorených vypláchnutím segmentov s usadeným fluorescenčným aerosólom, ktorá zodpovedala koncentrácii aerosólu vo vyplachovacom objeme. Časť A1 bola podrobená opätovnému výplachu v rovnakom objeme (20 ml). Tento druhý výplach bol uskutočnený výhradne pre danú časť, nakoľko obsahuje zložitejšiu geometriu ako ostatné časti modelu, a je teda náročnejšia na výplach. Ten pritom zohráva kľúčovú úlohu pre správnosť merania. Z predošlých skúseností nebol druhý výplach potrebný pre ďalšie segmenty, nakoľko zmeny v koncentrácii boli zanedbateľné. Znovu vypláchnutý segment A1 bol opäť podrobený fluorimetrii a následne došlo k výpočtom depozičnej frakcie a depozičnej účinnosti.

4.3 Určenie depoziície

Výstupom merania bolo určenie depozičnej frakcie a depozičnej účinnosti, dvoch významných parametrov zobrazujúcich percentuálne množstvo usadeného aerosólu v jednotlivých segmentoch modelu. Tieto údaje nám poskytujú bližšiu predstavu o správaní sa inhalovaného aerosólu v dýchacom trakte.

Depozičná frakcia vyjadruje percentuálny podiel aerosólu zachyteného v jednotlivých segmentoch. Ide o pomer množstva aerosólu detegovaného v určitom segmente k celkovému množstvu aerosólu vstupujúceho do modelu. Nakoľko v našom prípade bola výstupom merania koncentrácia, bola najprv prerátaná na hmotnosť. Následne bola určená celková hmotnosť a depozičná frakcia podľa nasledujúcej rovnice:

$$DF = \frac{m_i}{M} \quad (18)$$

kde m_i je hmotnost částic usazených v jednotlivých segmentech a M je celková hmotnost částic vstupujících do modelu.

Tabulka 3: Nameraná koncentrace C [$\mu\text{g/ml}$] pre jednotlivé segmenty modelu

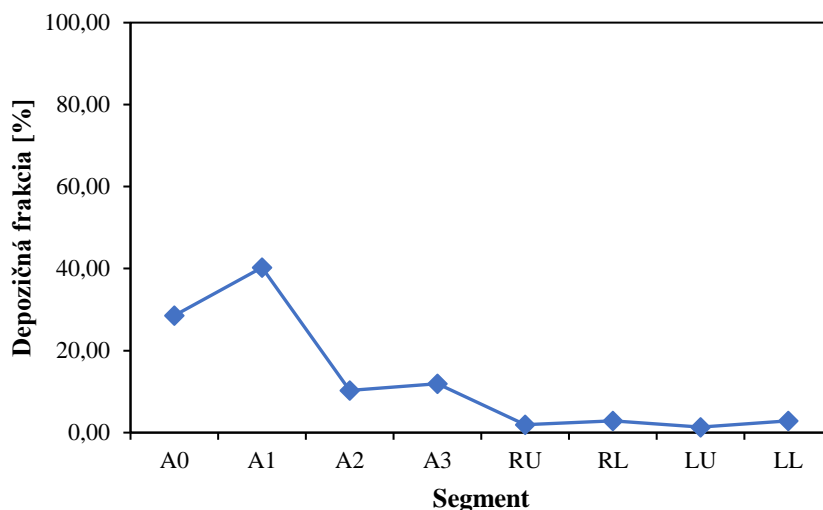
Segment	1. výplach	2. výplach
A0	4,71 4,88 4,79	
A1	6,3 6,3 6,3	0,39 0,503 0,49
A2	1,69 1,7 1,78	
A3	1,77 2,04 2,21	
RUL	0,303 0,334 0,322	
RLL	0,47 0,478 0,484	
LUL	0,231 0,216 0,232	
LLL	0,492 0,482 0,467	

V Tab. 3 môžeme vidieť nameranú koncentráciu pomocou fluorimetrie. Segment A1 bol podrobený novému výplachu a ďalej sa pracovalo s celkovou koncentráciou, teda bol použitý súčet 1. a 2. výplachu.

Tabulka 4: Depozičná frakcia v jednotlivých segmentoch

Segment	Priemerná koncentrácia [$\mu\text{g/ml}$]	Objem [ml]	Hmotnosť [μg]	Depozičná frakcia [%]
A0	4,79	20	95,87	28,55
A1	6,76	20	135,22	40,27
A2	1,72	20	34,47	10,27
A3	2,01	20	40,13	11,95
RU	0,32	20	6,39	1,90
RL	0,48	20	9,55	2,84
LU	0,23	20	4,53	1,35
LL	0,48	20	9,61	2,86
Celková hmotnosť			335,76	

Vypočítané hodnoty depozičnej frakcie v jednotlivých segmentoch z Tab. 4 sú znázornené v grafe na obr. 28. Z neho je viditeľné, že najviac aerosólu sa usadilo v hodných dýchacích cestách a taktiež pomerne značná časť bola usadená v maske. Nízke hodnoty depozičnej frakcie na filtroch evokujú, že pri daných vstupných podmienkach aerosól dosiahne do pľúcnej oblasti len v malej miere.



Obrázok 28: Graf nameranej depozičnej frakcie v rôznych segmentoch modelu pľúc.

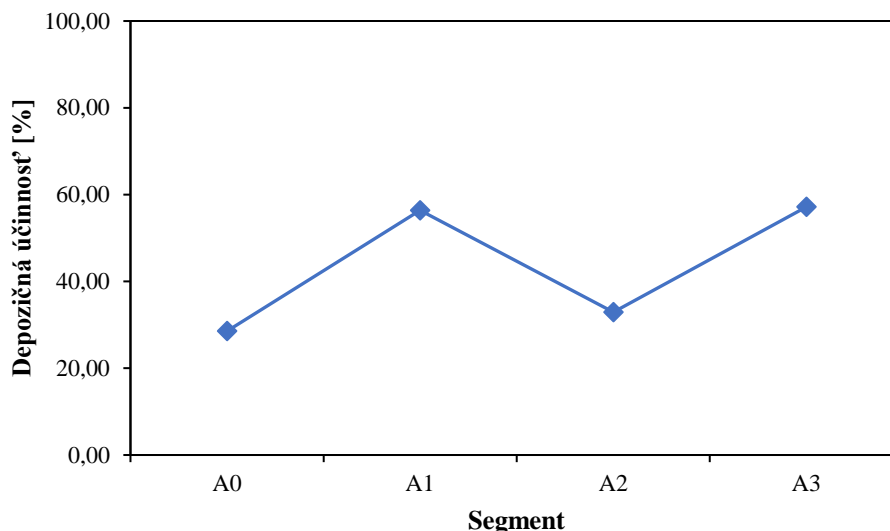
Depozičná účinnosť je pomer množstva zachyteného aerosólu v uvažovanom segmente pľúcneho modelu k celkovému množstvu aerosólu do tohto segmentu vstupujúceho. Pre segment A0 je depozičná účinnosť rovná depozičnej frakcii, nakoľko množstvo častíc vstupujúceho do tohto segmentu je rovný celkovému počtu častíc. Do segmentu A1 následne vstupujú všetky častice okrem tých, ktoré sa už usadili v segmente A0 a teda depozičná účinnosť je vyjadrená nasledovnou rovnicou:

$$DE_{A1} = \frac{m_{A1}}{M - m_{A0}} \quad (19)$$

kde m_{A1} je hmotnosť častíc usadených v segmente A1, M je celková hmotnosť častíc vstupujúcich do modelu a m_{A0} je hmotnosť častíc, už usadených v segmente A0. Depozičná účinnosť sa v ďalších segmentoch ráta obdobným prístupom a jej hodnoty sú zobrazené v Tab. 5. a vykreslené v grafe na obr. 29.

Tabuľka 5: Depozičnú účinnosť v jednotlivých segmentoch

Segment	Depozičná účinnosť [%]
A0	28,55
A1	56,37
A2	32,93
A3	57,16



Obrázok 29: Graf depozičnej účinnosti pre dané segmenty modelu.

4.4 Vyhodnotenie dosiahnutých výsledkov

Výsledkom daného experimentu boli výpočty depozičnej frakcie a depozičnej účinnosti, teda dvoch parametrov, ktoré nám bližšie špecifikujú správanie sa aerosólu pri prechode modelom. Z Tab. 4 a grafu na obr. xy môžeme vidieť, že najväčšie množstvo častíc, približne 40 %, sa usadilo v horných dýchacích cestách. To súvisí aj s tým, že u detí ako hlavný depozičný mechanizmus prevláda zotrvačná impakcia, ktorá je typická najmä pre horné dýchacie cesty. Tá taktiež rastie so zvyšujúcou sa veľkosťou častíc, pričom MMAD bol pri danom meraní 11,5 μm . Fakt, že táto časť dýchacieho traktu je značným filtrom, a vo výraznej miere určuje množstvo aerosólu dopraveného do pľúc, bolo známe aj s predošlých štúdií (Deng et al. 2018). Ďalším miestom s pomerne vysokou depozíciou bola oblasť tvárovej masky, pričom v tejto časti bolo usadených okolo 28 %. Pomerne prekvapivá je hodnota depozície v oblasti trachey. Tá je len o niečo málo menšia než depozícia v oblasti vetvenia, kde dochádza k zmenám smeru prúdu, a teda v tejto oblasti je očakávaná vyššia depozícia. Najnižšie depozičné frakcie boli na filtroch. Nakoľko usadenie častíc na týchto filtroch predstavuje množstvo aerosólu dopraveného do jednotlivých pľúcnych lalokov, usudzujeme, že pľúc dosiahne približne 9 % častíc vstupujúcich do modelu. Vidíme, že bola dosiahnutá malá účinnosť dopravy liečiva do pľúc. Tieto nízke hodnoty pľúcnej dávky súvisia najmä s veľkosťou použitých častíc. Vo všeobecnosti sa považujú ako inhalovateľné častice menšie ako 10 μm (Lyu et al. 2021), pričom MMAD nami použitých častíc bol spomínaných 11,5 μm . Experiment bol uskutočnený pri konštantnom prietoku a ten mohol byť nepostačujúci pre nahradenie reálneho nádychu. Ďalšou otázkou ostáva zlepšenie metódy vyplachovania jednotlivých segmentov. Z Tab. 3 je vidieť, že keď sme dané segmenty znovu podrobili výplachu, dostali sme vyššie hodnoty koncentrácie. Pre lepšie výsledky by manuálne vyplachovanie mohlo byť nahradené vyplachovaním v ultrazvukovej čističke, ktoré bolo aplikované na výplach filtrov. Toto meranie by bolo vhodné validovať pomocou CFD, to je však nad rámec bakalárskej práce.

Diskusia

Medzi dospelými a deťmi existujú značné anatomicko-fyziologické rozdiely dýchacieho traktu, viď *podkapitola 3.1*, a teda nie je prekvapením, že vdýchnuté častice sa z hľadiska depozície správajú inak v dospelom, plne vyvinutom dýchacom systéme ako v dýchacích cestách detí, u ktorých s pribúdajúcim vekom dochádza k zmenám.

Podľa Becquemima a kol. deti (5,5 – 15 rokov) vykazujú vyššie hodnoty nosného odporu voči dospelým a tiež bola u nich nameraná nižšia nosná depozícia. Hodnoty depozície pritom rástli pri zvyšujúcich sa veľkostiach častíc a prietokov v dôsledku impakcie. (Becquemin, Swift, Bouchikhi, Roy and Teillac 1991) Rovnakých výsledkov dosiahol aj (Bennett, Zeman and Jarabek 2008) u detí vo veku 6 – 10 rokov, pričom v oboch prípadoch išlo o *in vivo* merania. To bolo v rozpore s tým, čo uvádzajú (Golshahi, Noga, Thompson and Finlay 2011), ktorí pri *in vitro* meraniach pozorovali vo všeobecnosti vyššiu depozíciu u kojencov než u starších detí a dospelých pri rovnakých impakčných parametroch. Rovnaké zistenia uvádza aj (Swift 1991). Golshahi (2011) ďalej uvádza, že vďaka značnej variabilite medzi subjektami boli rozdiely v depozícii medzi staršími deťmi (4 – 14 rokov) a dospelými pomerne malé. To nebolo prekvapením nakoľko rozmery ich dýchacích neboli veľmi odlišné.

(Chua, Collis, Newbury, Chan, Bower, Sly and Lesouef 1994) pri výskume u detí s cystickou fibrózou pri inhalácii nosom dosiahol taktiež nižšej depozície v pľúcach oproti dospelým, a teda horné dýchacie cesty detí pôsobili ako efektívnejší filter. Týchto výsledkov dosiahli aj (Amirav and Newhouse 2012), ktorí uvádzajú vyššiu depozíciu v horných dýchacích cestách u kojencov, v dôsledku čoho došlo k zníženiu pľúcnej dávky voči dospelým. (Tavernini, Church, Lewis, Noga, Martin and Finlay 2018b) uvádzajú približne o 12 % vyššiu depozíciu u novorodencov oproti kojencom, a teda pozorujeme trend nárastu depozície pri znižovaní veku. Nakoľko v horných dýchacích cestách prevláda ako depozičný mechanizmus impakcia, dávajú tieto poznatky logické súvislosti, že zmenšenie dýchacích ciest sprevádza zvýšenie depozície.

Čo sa týka depozície v tracheobronchiálnom strome (Deng, Ou, Chen and Xiang 2018) pomocou CFD zistili vyššie depozičné účinnosti u detí oproti dospelým, pričom u oboch táto účinnosť rástla so zvyšujúcimi sa veľkosťami častíc (1 – 10 μm). U detí pritom dochádzalo k väčšej depozícii v hornej oblasti (3 – 6 generácia) a u dospelých v spodnej (9 – 12 generácia). To bolo v súlade so skoršími predikciami od (Phalen et al. 1985) a rovnakých výsledkov dosiahla aj (Borojeni, Noga, Vehring and Finlay 2014)

(Cheng, Smith, Yeh, Kim, Cheng and Swift 1995) vyskúmali vyššiu nosnú depozíciu u detí pre častice menšie než 0,04 μm . Tá mala pritom rastúci charakter pri znižovaní veľkosti častíc. Tieto poznatky implikujú, že deti môžu obdržať vyššiu dávku toxických aerosólov do horných dýchacích ciest než dospelí, pri vystavení rovnakému množstvu. (Golshahi, Finlay, Olfert, Thompson and Noga 2010) došla k záveru, že u detí depozícia ultrajemných častíc narastá pri znižujúcom sa veku a veľkosti častíc.

Depozícia v ústnej dutine bola podľa (Golshahi, Noga and Finlay 2012) vyššia u detí než u dospelých. Pri porovnaní ústnej a nosnej inhalácie (Amirav, Borojeni, Halamish, Newhouse and Golshahi 2015) pozorovali vyššiu pľúcnu dávku dosiahnutú pri dýchaní nosom pre deti

do věku 20 měsíců. Přibližně od tohoto věku se začíná stávat efektivnější inhalace ústami. Tieto poznatky sú dôležité najmä preto, že deti sú zhruba do 18. mesiaca života odkázané na dýchanie nosom. (Sasaki, Levine, Laitman and Crelin 1977) Prechod z preferovanej nosnej inhalácie u kojencov na ústnu u starších detí a dospelých taktiež preukázali aj (Chua, Collis, Newbury, Chan, Bower, Sly and Lesouef 1994), ktorý u detí starších ako 6 rokov získali pri dýchaní skrze ústa 2 až 3 krát vyššiu pľúcnu dávku ako pri dýchaní nosom.

Získané poznatky o depozícii častíc v dýchacích cestách možno využiť pre navrhnutie zvýšenia efektivity aerosólovej liečby. Z výskumov vidíme, že filtračná schopnosť regiónu horných dýchacích ciest je jedným z hlavných faktorov určujúcich efektivnosť dopravy liečiva. V tejto oblasti je pozorovaný výrazný vplyv zotrvačnej impakcie. Tá narastá pri zvyšovaní rýchlosti prúdu a tiež pri zvyšovaní veľkosti častíc. Použitie vhodného spektra častíc má teda zásadný vplyv. Vo všeobecnosti sa vo farmaceutickom priemysle ako účinné považujú častice s veľkostného spektra od 1 do 5 μm (Everard 2003). Pre kojencov a malé deti je vhodnejšie použiť častice s MMAD menším ako 2,4 μm (Schuepp et al. 2005). Ako účinné sa preukázali byť častice menšie ako 100 nm, ktorých depozičná účinnosť vzrástla v dôsledku difúzie. Takéto malé častice sú však náročné na prípravu a preto sa uprednostňujú práve častice v rádoch mikrometrov (Hinds 1999). U starších detí, ako aj u dospelých prebieha aerosólová liečba inhaláciou ústami, nakoľko preukazuje vyššiu efektivnosť. Takéto podávanie aerosólu je zvyčajne riešenie za využitia náustku. Ten sú deti schopné používať približne od 3 rokov (Everard 2003). Do tejto doby sa aerosól distribuuje pomocou nosnej inhalácie. Tá sa u kojencov a malých detí preukázala byť efektivnejšia oproti ústnej (Amirav, Borojeni, Halamish, Newhouse and Golshahi 2015). Malé deti majú často nádychový prietok menší ako pretok ktorým disponuje nebulizátor, a teda nie sú schopné vdýchnuť kompletnú dávku čím klesá pľúcna dávka v porovnaní s dospelými. To môže byť riešené zvýšením emitovanej dávky. (Collis et al. 1990) Pri použití aerosólových dávkovačov (pMDI) je účinnosť vo veľkej miere závislá od správnej techniky použitia. Deti nedisponujú týmito schopnosťami a preto sa pri podávaní využíva zásobník VHC s priliehavou maskou. Ten má spomaliť rýchlosť emitovaných častíc a minimalizovať vplyv impakcie. Pri tomto použití zohráva veľkú úlohu práve správna priliehavosť masky. Pre deti je celkovo typické dosiahnutie pomerne malého percenta nominálnej dávky, často až pod 1 %, avšak voči ich hmotnosti je táto dávka porovnateľná s dospelými. (Everard 2003) Pre zvýšenie účinnosti aerosólovej liečby by tiež mohlo byť vhodné využitie častíc podliehajúcich hygroskopickému efektu. Ich použitím by sa eliminovali depozičné straty v horných dýchacích cestách v dôsledku impakcie a po ich následnom zväčšení by sa zväčšil vplyv sedimentácie, čo by viedlo k vyššej depozícii v bronchio-alveolárnej oblasti. (Tena and Clara 2012)

Záver

Bakalárska práca obsahuje teoretickú a praktickú časť. V úvode teoretickej časti je obsiahnutý základný popis dýchacieho systému človeka z anatomického, ako aj fyziologického hľadiska a sú predstreté rozdiely medzi dospelými ľuďmi a deťmi v tejto oblasti. Ďalej sú popísané princípy usadzovania častíc v dýchacích cestách a predstavenie hlavné depozičné mechanizmy.

Rešeršná časť následne predstavuje detské modely pľúc, ich výrobu a depozičné dáta získané pri práci s nimi. Počas posledných rokov vzniklo niekoľko takýchto replík a preukázali sa byť vhodným nástrojom pre výskum depozície častíc naprieč dýchacím traktom. Obzvlášť potrebné sa stali pre detský výskum, kde kvôli etickým normám nie je možné uskutočňovať merania na živých jedincoch.

Takýmto jedinečným detským modelom sa môžu pýšiť aj laboratória Energetického ústavu Fakulty strojného inžinierstva VUT v Brne. Tento model reprezentuje dýchacie cesty 5-ročného dieťaťa a pri jeho využití prebiehala experimentálna časť práce. Tá sa zaoberala regionálnou depozíciou častíc, ktorá bola určená metódou fluorescencie. Pri meraní bol využitý aerosól s MMAD 11,5 μm . Z výsledkov depozičnej frakcie bolo vidieť, že najvyššia hodnota, asi 40 %, bola v horných dýchacích cestách, ktoré sú významným filtrom. Pľúcna dávka predstavovala približne 9 % vdýchnutých častíc. Tieto výsledky poukazujú na významný vplyv impakcie pre použité veľkostné spektrum častíc.

Z poznatkov získaných v praktickej a rešeršnej časti boli popísané rozdiely v depozícii medzi dospelými a deťmi, ktorá sa líši kvôli postupnému vývoju dýchacieho systému s pribúdajúcim vekom. Na záver boli vyslovené odporúčenia pre zvýšenie efektívnosti aerosólovej liečby.

Zoznam použitých zdrojov

AMIRAV, I., A. A. T. BOROJENI, A. HALAMISH, M. T. NEWHOUSE, et al. Nasal Versus Oral Aerosol Delivery to the "Lungs" in Infants and Toddlers. *Pediatric Pulmonology*, Mar 2015, 50(3), 276-283.

AMIRAV, I. AND M. T. NEWHOUSE Deposition of small particles in the developing lung. *Paediatric Respiratory Reviews*, Jun 2012, 13(2), 73-78.

BECQUEMIN, M. H., D. L. SWIFT, A. BOUCHIKHI, M. ROY, et al. PARTICLE DEPOSITION AND RESISTANCE IN THE NOSES OF ADULTS AND CHILDREN. *European Respiratory Journal*, Jun 1991, 4(6), 694-702.

BELANGER, J. AND M. KOSSICK Methods of identifying and managing the difficult airway in the pediatric population. *Aana j*, Feb 2015, 83(1), 35-41.

BENNETT, W. D., K. L. ZEMAN AND A. M. JARABEK Nasal contribution to breathing and fine particle deposition in children versus adults. *Journal of Toxicology and Environmental Health-Part a-Current Issues*, 2008, 71(3), 227-237.

BERG, E. Asking L, Svensson JO. Is it possible to measure the particle size distribution from a pMDI/ spacer during simulated breathing? *Eur Resp J* 1997; 10:81s.

BERGGREN, E., M. LILJEDAHL, B. WINBLADH, B. ANDREASSON, et al. Pilot study of nebulized surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome. *Acta Paediatrica*, Apr 2000, 89(4), 460-464.

BORGSTROM, L., B. OLSSON AND L. THORSSON Degree of throat deposition can explain the variability in lung deposition of inhaled drugs. *Journal of Aerosol Medicine-Deposition Clearance and Effects in the Lung*, Win 2006, 19(4), 473-483.

BOROJENI, A. A. T., M. L. NOGA, A. R. MARTIN AND W. H. FINLAY An idealized branching airway geometry that mimics average aerosol deposition in pediatric central conducting airways. *Journal of Aerosol Science*, Jul 2015a, 85, 10-16.

BOROJENI, A. A. T., M. L. NOGA, A. R. MARTIN AND W. H. FINLAY Validation of airway resistance models for predicting pressure loss through anatomically realistic conducting airway replicas of adults and children. *Journal of Biomechanics*, Jul 2015b, 48(10), 1988-1996.

BOROJENI, A. A. T., M. L. NOGA, R. VEHRING AND W. H. FINLAY Measurements of total aerosol deposition in intrathoracic conducting airway replicas of children. *Journal of Aerosol Science*, Jul 2014, 73, 39-47.

BOSMA, J. F. *Anatomy of the infant head*. Edition ed. United States: John Hopkins University Press, 1986.

BROWN, P, AND HARTWICK, R A. High performance liquid chromatography. United States: N. p., 1988. Web.

CHAN, T. L. AND M. LIPPMANN EXPERIMENTAL MEASUREMENTS AND EMPIRICAL MODELING OF THE REGIONAL DEPOSITION OF INHALED PARTICLES IN HUMANS. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 1980, 41(6), 399-408.

CHENG, Y.-S., Y.-F. SU, H.-C. YEH AND D. L. SWIFT Deposition of Thoron Progeny in Human Head Airways. *Aerosol Science and Technology*, 1993/01/01 1993, 18(4), 359-375.

CHENG, Y. S., S. M. SMITH, H. C. YEH, D. B. KIM, et al. DEPOSITION OF ULTRAFINE AEROSOLS AND THORON PROGENY IN REPLICAS OF NASAL AIRWAYS OF YOUNG-CHILDREN. *Aerosol Science and Technology*, Nov 1995, 23(4), 541-552.

CHENG, Y. S., Y. YAMADA, H. C. YEH AND D. L. SWIFT DIFFUSIONAL DEPOSITION OF ULTRAFINE AEROSOLS IN A HUMAN NASAL CAST. *Journal of Aerosol Science*, Dec 1988, 19(6), 741-751.

CHENG, Y. S., H. C. YEH AND D. L. SWIFT AEROSOL DEPOSITION IN HUMAN NASAL AIRWAY FOR PARTICLES 1 NM TO 20 MU-M - A MODEL STUDY. *Radiation Protection Dosimetry*, 1991, 38(1-3), 41-47.

CHUA, H. L., G. G. COLLIS, A. M. NEWBURY, K. CHAN, et al. THE INFLUENCE OF AGE ON AEROSOL DEPOSITION IN CHILDREN WITH CYSTIC-FIBROSIS. *European Respiratory Journal*, Dec 1994, 7(12), 2185-2191.

COATES, A. L., C. F. MACNEISH, P. D. ALLEN, S. L. HO, et al. Do sinusoidal models of respiration accurately reflect the respiratory events of patients breathing on nebulizers? *Journal of Aerosol Medicine-Deposition Clearance and Effects in the Lung*, Win 1999, 12(4), 265-273.

COHEN, B. S., R. G. SUSSMAN AND M. LIPPMANN ULTRAFINE PARTICLE DEPOSITION IN A HUMAN TRACHEOBRONCHIAL CAST. *Aerosol Science and Technology*, 1990, 12(4), 1082-1091.

COLLIS, G. G., C. H. COLE AND P. N. LESOUF DILUTION OF NEBULIZED AEROSOLS BY AIR ENTRAINMENT IN CHILDREN. *Lancet*, Aug 1990, 336(8711), 341-343.

DAVE, M. H., M. KEMPER, A. R. SCHMIDT, C. P. BOTH, et al. Pediatric airway dimensions-A summary and presentation of existing data. *Pediatric Anesthesia*, Aug 2019, 29(8), 782-789.

DELVADIA, R. R., P. W. LONGEST AND P. R. BYRON In Vitro Tests for Aerosol Deposition. I: Scaling a Physical Model of the Upper Airways to Predict Drug Deposition Variation in Normal Humans. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, Feb 2012, 25(1), 32-40.

DENG, Q. H., C. Y. OU, J. CHEN AND Y. G. XIANG Particle deposition in tracheobronchial airways of an infant, child and adult. *Science of the Total Environment*, Jan 2018, 612, 339-346.

DI CICCIO, M., A. KANTAR, B. MASINI, G. NUZZI, et al. Structural and functional development in airways throughout childhood: Children are not small adults. *Pediatric Pulmonology*, Jan 2021, 56(1), 240-251.

EVERARD, M. L. Inhalation therapy for infants. *Advanced Drug Delivery Reviews*, Jul 2003, 55(7), 869-878.

FINLAY, W. H. Mechanics of Inhaled Pharmaceutical Aerosols - An Introduction. In.: Elsevier.

FLEMING, S., M. THOMPSON, R. STEVENS, C. HENEGHAN, et al. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet*, Mar 2011, 377(9770), 1011-1018.

GARCIA, G. J. M., E. W. TEWKSBURY, B. A. WONG AND J. S. KIMBELL Interindividual Variability in Nasal Filtration as a Function of Nasal Cavity Geometry. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, Jun 2009, 22(2), 139-155.

GENERAL BIOLOGY: Upper respiratory tract. *Biology Forums* [online]. 2012 [cit. 2021-05-20]. Dostupné z: http://biologyforums.com/gallery/14755_10_09_12_7_13_30_84852059.jpeg

GOLSHAHI, L. AND W. H. FINLAY An Idealized Child Throat that Mimics Average Pediatric Oropharyngeal Deposition. *Aerosol Science and Technology*, 2012, 46(5), I-IV.

GOLSHAHI, L., W. H. FINLAY, J. S. OLFERT, R. B. THOMPSON, et al. Deposition of Inhaled Ultrafine Aerosols in Replicas of Nasal Airways of Infants. *Aerosol Science and Technology*, 2010, 44(9), 741-752.

GOLSHAHI, L., M. L. NOGA AND W. H. FINLAY Deposition of inhaled micrometer-sized particles in oropharyngeal airway replicas of children at constant flow rates. *Journal of Aerosol Science*, Jul 2012, 49, 21-31.

GOLSHAHI, L., M. L. NOGA, R. B. THOMPSON AND W. H. FINLAY In vitro deposition measurement of inhaled micrometer-sized particles in extrathoracic airways of children and adolescents during nose breathing. *Journal of Aerosol Science*, Jul 2011, 42(7), 474-488.

GOLSHAHI, L., R. VEHRING, M. L. NOGA AND W. H. FINLAY In vitro deposition of micrometer-sized particles in the extrathoracic airways of children during tidal oral breathing. *Journal of Aerosol Science*, Mar 2013, 57, 14-21.

GRGIC, B., W. H. FINLAY AND A. F. HEENAN Regional aerosol deposition and flow measurements in an idealized mouth and throat. *Journal of Aerosol Science*, Jan 2004, 35(1), 21-32.

GRISCOM, N. T. AND M. E. B. WOHL DIMENSIONS OF THE GROWING TRACHEA RELATED TO AGE AND GENDER. *American Journal of Roentgenology*, Feb 1986, 146(2), 233-237.

HALONEN, J. I., T. LANKI, T. YLI-TUOMI, P. TIITTANEN, et al. Particulate Air Pollution and Acute Cardiorespiratory Hospital Admissions and Mortality Among the Elderly. *Epidemiology*, Jan 2009, 20(1), 143-153.

HAUSSERMANN, S., A. G. BAILEY, M. R. BAILEY, G. ETHERINGTON, et al. The influence of breathing patterns on particle deposition in a nasal replicate cast. *Journal of Aerosol Science*, Jun 2002, 33(6), 923-933.

HÁLA, J. (1998): Radioaktivita, ionizující záření, jaderná energie. Konvoj. Brno.

HEYDER, J. REGIONAL DEPOSITION OF INHALED PARTICLES IN THE HUMAN RESPIRATORY TRACT. *Advances in Controlled Clinical Inhalation Studies*, 1993, 103-107.

HINDS, W.S. *Aerosol technology : properties, behavior, and measurement of airborne particles*. Edition ed. New York ; Chichester: Wiley, 1999. ISBN 0471194107.

HISLOP, A., D. C. MUIR, M. JACOBSEN, G. SIMON, et al. Postnatal growth and function of the pre-acinar airways. *Thorax*, May 1972a, 27(3), 265-274.

HISLOP, A., G. SIMON, M. JACOBSEN, D. C. F. MUIR, et al. POSTNATAL GROWTH AND FUNCTION OF PRE-ACINAR AIRWAYS. *Thorax*, 1972b, 27(3), 265-&.

HMEIDI, H., S. MOTAMEDI-FAKHR, E. K. CHADWICK, F. J. GILCHRIST, et al. Tidal breathing parameters measured by structured light plethysmography in children aged 2-12 years

recovering from acute asthma/wheeze compared with healthy children. *Physiological Reports*, Jun 2018, 6(12).

ICRP (1994). International Commission on Radiological Protection (ICRP) Publication 66. Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection. Pergamon Press: Oxford

JAHANI, N., S. CHOI, J. CHOI, K. IYER, et al. Assessment of regional ventilation and deformation using 4D-CT imaging for healthy human lungs during tidal breathing. *Journal of Applied Physiology*, Nov 2015, 119(10), 1064-1074.

JANSSENS, H. M., J. C. DE JONGSTE, W. J. FOKKENS, S. G. F. ROBBEN, et al. The Sophia Anatomical Infant Nose-Throat (SAINT) model: A valuable tool to study aerosol deposition in infants. *Journal of Aerosol Medicine-Deposition Clearance and Effects in the Lung*, Win 2001, 14(4), 433-441.

JANSSENS, H. M., J. C. DE JONGSTE, W. C. J. HOP AND H. TIDDENS Extra-fine particles improve lung delivery of inhaled steroids in infants - A study in an upper airway model. *Chest*, Jun 2003, 123(6), 2083-2088.

JANSSENS, H. M., A. KRIJGSMAN, T. F. M. VERBRAAK, W. C. J. HOP, et al. Determining factors of aerosol deposition for four pMDI-spacer combinations in an infant upper airway model. *Journal of Aerosol Medicine-Deposition Clearance and Effects in the Lung*, Spr 2004, 17(1), 51-61.

JAVAHERI, E., L. GOLSHAHI AND W. H. FINLAY An idealized geometry that mimics average infant nasal airway deposition. *Journal of Aerosol Science*, Jan 2013, 55, 137-148.

KAMIL JAVORKA [ET AL.], . *Lekárska fyziológia: učebnica pre lekárske fakulty*. 3. prepracované a doplnené vyd. Martin: Osveta, 2009. ISBN 978-808- 0632-915.)

KATZ, I. M., A. R. MARTIN, P. A. MULLER, K. TERZIBACHI, et al. The ventilation distribution of helium-oxygen mixtures and the role of inertial losses in the presence of heterogeneous airway obstructions. *Journal of Biomechanics*, Apr 2011, 44(6), 1137-1143.

LANGE, C. F. AND W. H. FINLAY Overcoming the adverse effect of humidity in aerosol delivery via pressurized metered-dose inhalers during mechanical ventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, May 2000, 161(5), 1614-1618.

LIU, Y., M. R. JOHNSON, E. A. MATIDA, S. KHERANI, et al. Creation of a standardized geometry of the human nasal cavity. *Journal of Applied Physiology*, Mar 2009, 106(3), 784-795.

LIZAL, F., J. ELCNER, P. K. HOPKE, J. JEDELSKY, et al. Development of a realistic human airway model. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers Part H-Journal of Engineering in Medicine*, 2012, 226(H3), 197-207.

LÍZAL, F. Experimentální výzkum transportu a depozice aerosolů v dýchacím traktu člověka. In *Pojednání ke státní doktorské zkoušce*. FSI VUT, 2010a.

LUMB, A. B. *Nunn and Lumb's applied respiratory physiology*. edited by C.R. THOMAS, EBSCOHOST AND C.B. THOMAS. Edition ed.: Edinburgh? : Elsevier, 2021.

LYU, Y. A., Y. G. YIN, X. W. ZHAO AND C. B. ZHANG Effects of liquid-desiccant air conditioning processes on the presence of inhalable particles in the air. *Building and Environment*, May 2021, 194, 7.

MAZELA, J., T. A. MERRITT AND N. N. FINER Aerosolized surfactants. *Current Opinion in Pediatrics*, Apr 2007, 19(2), 155-162.

MERKUS, P. J., A. A. TEN HAVE-OPBROEK AND P. H. QUANJER Human lung growth: a review. *Pediatr Pulmonol*, Jun 1996, 21(6), 383-397.

MINOCCHIERI, S., J. M. BURREN, M. A. BACHMANN, G. STERN, et al. Development of the premature infant nose throat-model (PrINT-Model) - An upper airway replica of a premature neonate for the study of aerosol delivery. *Pediatric Research*, Aug 2008, 64(2), 141-146.

NAHUM, A. M. The paranasal sinuses. *Anatomy and surgical technique* by Frank N. Ritter, 153 pp, illus, C. V. Mosby, St. Louis, 1978. \$29.50. *Head & Neck Surgery*, 1979/09/01 1979, 2(1), 77-78.

OBERDORSTER, G., R. M. GELEIN, J. FERIN AND B. WEISS ASSOCIATION OF PARTICULATE AIR-POLLUTION AND ACUTE MORTALITY - INVOLVEMENT OF ULTRAFINE PARTICLES. *Inhalation Toxicology*, Jan-Feb 1995, 7(1), 111-124.

OBERDORSTER, G., Z. SHARP, V. ATUDOREI, A. ELDER, et al. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhalation Toxicology*, Jun 2004, 16(6-7), 437-445.

OLDHAM, M. J., R. C. MANNIX AND R. F. PHALEN Deposition of monodisperse particles in hollow models representing adult and child-size tracheobronchial airways. *Health Physics*, Jun 1997, 72(6), 827-834.

PEDLEY, T. J., R. C. SCHROTER AND M. F. SUDLOW ENERGY LOSSES AND PRESSURE DROP IN MODELS OF HUMAN AIRWAYS. *Respiration Physiology*, 1970, 9(3), 371-&.

PHALEN, R. F., M. J. OLDHAM, C. B. BEAUCAGE, T. T. CROCKER, et al. POSTNATAL ENLARGEMENT OF HUMAN TRACHEO-BRONCHIAL AIRWAYS AND IMPLICATIONS FOR PARTICLE DEPOSITION. *Anatomical Record*, 1985, 212(4), 368-380.

PHALEN, R. F., M. J. OLDHAM AND W. J. MAUTZ AEROSOL DEPOSITION IN THE NOSE AS A FUNCTION OF BODY SIZE. *Health Physics*, 1989, 57, 299-305.

RATJEN, F. Infant respiratory function testing. Edited by Janet Stocks, Peter Sly, Robert S. Tepper, and Wayne Morgan. New York: Wiley-Liss, John Wiley & Sons, Inc. Publication, 1996, 577 pp. *Pediatric Pulmonology*, 1996/11/01 1996, 22(5), 324-325.

ROSS, D. L. AND B. J. GABRIO Advances in metered dose inhaler technology with the development of a chlorofluorocarbon-free drug delivery system. *Journal of Aerosol Medicine-Deposition Clearance and Effects in the Lung*, Fal 1999, 12(3), 151-160.

ROY, M. AND C. COURTAY DAILY ACTIVITIES AND BREATHING PARAMETERS FOR USE IN RESPIRATORY-TRACT DOSIMETRY. *Radiation Protection Dosimetry*, 1991, 35(3), 179-186.

RUSCONI, F., M. CASTAGNETO, L. GAGLIARDI, G. LEO, et al. Reference values for respiratory rate in the first 3 years of life. *Pediatrics*, Sep 1994, 94(3), 350-355.

SASAKI, C. T., P. A. LEVINE, J. T. LAITMAN AND E. S. CRELIN POSTNATAL DESCENT OF EPIGLOTTIS IN MAN - PRELIMINARY-REPORT. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 1977, 103(3), 169-171.

SCHROTER, R. C. AND M. F. SUDLOW FLOW PATTERNS IN MODELS OF HUMAN BRONCHIAL AIRWAYS. *Respiration Physiology*, 1969, 7(3), 341-+.

- SCHUEPP, K. G., J. JAUERNIG, H. M. JANSSENS, H. TIDDENS, et al. In vitro determination of the optimal particle size for nebulized aerosol delivery to infants. *Journal of Aerosol Medicine-Deposition Clearance and Effects in the Lung*, Sum 2005, 18(2), 225-235.
- SCOTT, W. R., D. B. TAULBEE AND C. P. YU THEORETICAL-STUDY OF NASAL DEPOSITION. *Bulletin of Mathematical Biology*, 1978, 40(5), 581-603.
- SMITH, S., U. S. CHENG AND H. C. YEH Deposition of ultrafine particles in human tracheobronchial airways of adults and children. *Aerosol Science and Technology*, Sep 2001, 35(3), 697-709.
- STAPLETON, K. W., E. GUENTSCH, M. K. HOSKINSON AND W. H. FINLAY On the suitability of k-epsilon turbulence modeling for aerosol deposition in the mouth and throat: A comparison with experiment. *Journal of Aerosol Science*, Jun 2000, 31(6), 739-749.
- STOREY-BISHOFF, J., M. NOGA AND W. H. FINLAY Deposition of micrometer-sized aerosol particles in infant nasal airway replicas. *Journal of Aerosol Science*, Dec 2008, 39(12), 1055-1065.
- SUNG, S. J., S. J. JEONG, Y. S. YU, C. J. HWANG, et al. Customized three-dimensional computational fluid dynamics simulation of the upper airway of obstructive sleep apnea. *Angle Orthodontist*, Sep 2006, 76(5), 791-799.
- SVARTENGREN, K., P. A. LINDESTAD, M. SVARTENGREN, G. BYLIN, et al. DEPOSITION OF INHALED PARTICLES IN THE MOUTH AND THROAT OF ASTHMATIC SUBJECTS. *European Respiratory Journal*, Aug 1994, 7(8), 1467-1473.
- SWIFT, D. L. AEROSOL DEPOSITION AND CLEARANCE IN THE HUMAN UPPER AIRWAYS. *Annals of Biomedical Engineering*, 1981, 9(5-6), 593-604.
- SWIFT, D. L. INSPIRATORY INERTIAL DEPOSITION OF AEROSOLS IN HUMAN NASAL AIRWAY REPLICATE CASTS - IMPLICATION FOR THE PROPOSED NCRP LUNG MODEL. *Radiation Protection Dosimetry*, 1991, 38(1-3), 29-34.
- SWIFT, D. L., N. MONTASSIER, P. K. HOPKE, K. KARPENHAYES, et al. INSPIRATORY DEPOSITION OF ULTRAFINE PARTICLES IN HUMAN NASAL REPLICATE CAST. *Journal of Aerosol Science*, Jan 1992, 23(1), 65-72.
- TANG, I. N. AND H. R. MUNKELWITZ AN INVESTIGATION OF SOLUTE NUCLEATION IN LEVITATED SOLUTION DROPLETS. *Journal of Colloid and Interface Science*, 1984, 98(2), 430-438.
- TAVERNINI, S., T. K. CHURCH, D. A. LEWIS, A. R. MARTIN, et al. Scaling an idealized infant nasal airway geometry to mimic inertial filtration of neonatal nasal airways. *Journal of Aerosol Science*, Apr 2018a, 118, 14-21.
- TAVERNINI, S., T. K. CHURCH, D. A. LEWIS, M. NOGA, et al. Deposition of micrometer-sized aerosol particles in neonatal nasal airway replicas. *Aerosol Science and Technology*, 2018/04/03 2018b, 52(4), 407-419.
- TENA, A. F. AND P. C. CLARA Deposition of Inhaled Particles in the Lungs. *Archivos De Bronconeumologia*, Jul 2012, 48(7), 240-246.
- VAN ERTBRUGGEN, C., C. HIRSCH AND M. PAIVA Anatomically based three-dimensional model of airways to simulate flow and particle transport using computational fluid dynamics. *Journal of Applied Physiology*, Mar 2005, 98(3), 970-980.

WEIBEL, E. R. PRINCIPLES AND METHODS FOR MORPHOMETRIC STUDY OF LUNG AND OTHER ORGANS. Laboratory Investigation, 1963, 12(2), 131-&.

XI, J. X., X. H. SI, Y. ZHOU, J. KIM, et al. Growth of Nasal and Laryngeal Airways in Children: Implications in Breathing and Inhaled Aerosol Dynamics. Respiratory Care, Feb 2014, 59(2), 263-273.

YU, C. P., C. K. DIU AND T. T. SOONG STATISTICAL-ANALYSIS OF AEROSOL DEPOSITION IN NOSE AND MOUTH. American Industrial Hygiene Association Journal, 1981, 42(10), 726-733.

ZHANG, Y. AND W. H. FINLAY Experimental measurements of particle deposition in three proximal lung bifurcation models with an idealized mouth-throat. Journal of Aerosol Medicine-Deposition Clearance and Effects in the Lung, Win 2005, 18(4), 460-473.

ZHANG, Z. AND C. KLEINSTREUER Airflow structures and nano-particle deposition in a human upper airway model. Journal of Computational Physics, Jul 2004, 198(1), 178-210.

ZHOU, Y., M. D. GUO, J. X. XI, H. IRSHAD, et al. Nasal Deposition in Infants and Children. Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery, Apr 2014, 27(2), 110-116.

Zoznam obrázkov

Obrázok 1: Horné dýchacie cesty. Upravené z: (General Biology 2012)	12
Obrázok 2: Generačné vetvenie dýchacích ciest. Upravené z (Weibel 1963).....	13
Obrázok 3: Porovnanie horných dýchacích ciest dospelého človeka (vľavo) a dieťaťa (vpravo): A) hltan a nadhlasivková oblasť; B) hrtanová príklopka; C) hrtan; Zdroj: (Amirav and Newhouse 2012)	14
Obrázok 4: Grafická závislosť účinnosti filtračných mechanizmov na veľkosti častíc. Upravené zo zdroja: (Hinds 1999)	16
Obrázok 5: Grafická závislosť zobrazujúca podiel depozície pre rôzne časti dýchacieho traktu v závislosti na rozmeroch častíc. Plná čiara, označená ako HDC predstavuje oblasť horných dýchacích ciest (nasopharynx, oropharynx, larynx), čiarkovaná krivka označená TB predstavuje depozíciu v tracheobronchiálnom strome, bodkovaná krivka označená Alv predstavuje alveolárnu oblasť a krivka Total pripadá k celkovej depozícii. Upravené z: (Hinds 1999)	17
Obrázok 6: Vnútorň tvar Phalenovho modelu nosnej dutiny. Upravené z: (Phalen et al. 1989)	19
Obrázok 7: SAINT model zobrazený v bočnom pohľade. Zo zdroja: (Janssens et al. 2001) ..	22
Obrázok 8: Experimentálna aparátúra použitá pri meraniach. Upravené z: (Janssens, De Jongste, Fokkens, Robben, Wouters and Tiddens 2001).....	23
Obrázok 9: V sagitálnom reze sú postupne zobrazené: A) pôvodné MRI snímky kojenca; B) STL súbor modelu; C) kontrolný CT snímok zostrojeného modelu	25
Obrázok 10: Zobrazuje vytvorený model podľa geometrie subjektu 10. (Storey-Bishoff 2008)	26
Obrázok 11: Dýchacie cesty štrnástich detí vo veku 4 - 14 rokov. Upravené z: (Golshahi et al. 2011).....	29
Obrázok 12: Deväť replík orálnych dýchacích ciest detí vo veku 6 – 14 rokov. (Golshahi et al. 2012).....	31
Obrázok 13: Schéma experimentálneho zapojenia, využitá pri meraniach depozície v modeloch orofaryngeálnych dýchacích ciest detí. Upravené z: (Golshahi, Noga and Finlay 2012).....	31
Obrázok 14: Schéma idealizovaného detského modelu (Idealized Child Throat). (Golshahi and Finlay 2012).....	33
Obrázok 15: Rozloženie vybraných 24 priereзов dýchacích ciest. (Javaheri, Golshahi and Finlay 2013).....	35
Obrázok 16: Vnútorň geometria idealizovaného modelu nosných dýchacích ciest kojenca. Dielik priloženého pravítka je 1 mm. (Javaheri, Golshahi and Finlay 2013).....	35
Obrázok 17: Schéma použitej aparátúry. Upravené z: (Javaheri et al. 2013)	36

Obrázok 18: Anatomicky realistické modely tracheobronchiálneho stromu. Horných 5 replík prislúcha dospelým ľuďom a zvyšných 11 deťom. (Borojeni, Noga, Vehring and Finlay 2014)	37
Obrázok 19: Navrhnutie kojeneckého modelu vo formáte STL. (Amirav 2015)	39
Obrázok 20 zobrazuje 3D model uložený v aparátúre. Upravené z: (Amirav 2015)	39
Obrázok 21: Porovnanie pľúcnej dávky dosiahnutej nosnou alebo ústnou inhaláciou medzi pri použití 3 rôzne veľkých modelov. Graf A) zodpovedá výsledkom pri menšom dychovom objeme a graf B) pri väčšom objeme. Upravené z: (Amirav 2015)	40
Obrázok 22: Schéma aparátúry využitej pri meraniach tlakových strát naprieč modelmi. Upravené z: (Borojeni 2015b)	41
Obrázok 23: Schéma idealizovaného modelu detských konduktívnych dýchacích ciest. (Borojeni 2015a)	42
Obrázok 24: Schéma experimentálneho zapojenia pre meranie depozície v idealizovanom modeli tracheobronchiálneho stromu. Upravené z: (Borojeni, Noga, Martin and Finlay 2015a)	43
Obrázok 25: Depozícia v modeloch novorodených detí vyjadrená voči impakčnému parametru. Je vidieť veľkú variabilitu medzi subjektami. Upravené z: (Tavernini, Church, Lewis, Noga, Martin and Finlay 2018b)	45
Obrázok 26: Zobrazenie vnútornej geometrie modelu dýchacích ciest 5- ročného dieťaťa (vľavo); zobrazenie vonkajšieho tvaru modelu (vpravo). Oblasť A0 reprezentuje tvárovú masku, A1 horné dýchacie cesty, A2 tracheu a A3 oblasť vetvenia	53
Obrázok 27: Uloženie modelu v aparátúre použitej pri meraniach.	54
Obrázok 28: Graf nameranej depozičnej frakcie v rôznych segmentoch modelu pľúc.	57
Obrázok 29: Graf depozičnej účinnosti pre dané segmenty modelu.	58

Zoznam tabuliek

Tabuľka 1: Prerozdelenie prietokov medzi jednotlivé pľúcne laloky 5 -ročného dieťaťa, pri zachovaní rovnakých pomerov, aké boli u dospelého človeka	54
Tabuľka 2: Finálne prerozdelenie prietokov medzi štyri vetvy modelu 5- ročného dieťaťa ...	55
Tabuľka 3: Nameraná koncentrácia C [$\mu\text{g/ml}$] pre jednotlivé segmenty modelu	56
Tabuľka 4: Depozičná frakcia v jednotlivých segmentoch	56
Tabuľka 5: Depozičnú účinnosť v jednotlivých segmentoch.....	57